

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

312

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 24 Juin 1909, à 1 heure

Par M. RAYMOND KOCH

Né à Aurillac le 5 Mai 1882.

ETUDES BACTÉRIOLOGIQUES

SUR LE

MÉNINGOCOQUE

Président : M. CHAUFFARD, Professeur.

Juges : MM. DEBOVE, Professeur.

FERNAND BEZANÇON,

CASTAIGNE,

} *Agrégés.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M.	LANDOUZY.
Professeurs	MM.	
Anatomie.....		NICOLAS.
Physiologie.....		Ch. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD.
Pathologie médicale.....		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....		BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....		LANNELONGUE.
Histologie.....		MARIE (Pierre).
Opérations et appareils.....		PRENANT.
Pharmacologie et Matière médicale.....		HARTMANN.
Thérapeutique.....		POUCHET.
Hygiène.....		GILBERT.
Médecine légale.....		CHANTEMESSE.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale.....		CHAUFFARD
		ROGER.
		HAYEM.
Clinique médicale.....		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants.....		HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..		BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies nerveuses.....		RAYMOND.
		QUENU.
Clinique chirurgicale.....		RECLUS.
		SEGOND.
		DELBET.
Clinique ophtalmologique.....		DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires.....		ALBARRAN.
		PINARD.
Clinique d'accouchements.....		BAR.
		RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique.....		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....		ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGREY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (Marcel).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0052

A M. LE DOCTEUR DOPTER

Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur CHAUFFARD

Médecin de l'hôpital Cochin

Membre de l'Académie de médecine

Chevalier de la Légion d'honneur.

A MES MAITRES

DANS LES HÔPITAUX DE DIJON ET DE PARIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE DIJON

A MES MAITRES

DE L'INSTITUT PASTEUR

AVANT-PROPOS

L'idée première de ce travail m'a été fournie par M. le Dr Louis Martin, directeur de l'hôpital Pasteur, qui a bien voulu m'introduire à l'Institut Pasteur ; c'est à M. le Dr Dopter, professeur agrégé au Val-de-Grâce, à son amabilité, à sa bienveillance constante à mon égard, que je dois d'avoir pu conduire ma thèse à bien. Je suis heureux de les assurer ici, l'un et l'autre, de ma profonde reconnaissance.

Au moment de terminer mes études médicales, bien que je regrette que les circonstances ne m'aient pas permis de les pousser plus à fond, je tiens à remercier tous mes maîtres de Dijon et de Paris qui m'ont fait profiter de leur savoir, en particulier à Dijon, MM. les Drs Deroye, directeur de l'Ecole de Médecine, Dubard, Broussolle, Morlot, Perrin, Pingat, Baron, et à Paris M. le Prof^r Pinard et MM. les Drs Gaston Lion, médecin de l'hôpital de la Pitié, et Queyrat, médecin de l'hôpital Cochin-Ricord.

Je veux également profiter de l'occasion qui m'est offerte aujourd'hui pour assurer de ma reconnaissance M. Bataillon, professeur de biologie générale à la Faculté des Sciences de Dijon : il sait que les années que j'ai passées dans son laboratoire compteront parmi les meilleures de ma vie

d'étudiant, et je m'honore de voir en lui un ami autant qu'un maître.

Enfin je tiens à remercier M. le Professeur Chauffard du grand honneur qu'il m'a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

ÉTUDES BACTÉRIOLOGIQUES SUR LE MÉNINGOCOQUE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

§ 1^{er}. — La méningite cérébro-spinale épidémique.

La méningite cérébro-spinale épidémique, déjà connue dans l'antiquité et décrite par Paul d'Egine et Arétée (Wassermann), fut étudiée au point de vue clinique, surtout dans le courant du xix^e siècle, en raison des nombreuses épidémies qui se sont succédé en France et en Allemagne. Elle fut signalée une première fois à Genève, en 1805 (Vieusseux), puis à Grenoble en 1814. C'est à partir de 1837 que la maladie a sévi en France avec le plus d'intensité : il serait superflu de rappeler en détail l'histoire bien connue de l'épidémie des Landes et des régiments de Bayonne qui transportèrent la maladie par étapes, d'un côté à Port-Vendres et en Algérie jusqu'à Constantine ; d'un autre côté par Périgueux, Auch, Rochefort, jusqu'à Versailles ; un peu plus tard, d'autres foyers de méningite éclatèrent à Metz et à Strasbourg, où ils furent bien étudiés par Tourdes, à Avignon, Lyon, Toulon, Saint-Etienne, etc... En même

temps la maladie sévissait à l'étranger : aux Etats-Unis, en Espagne, en Italie, en Allemagne à partir de 1854, en Suède, en Angleterre, en Russie à partir de 1864 ; en Autriche, en Grèce, etc... Dans ces dernières années, l'épidémie la plus considérable fut celle qui régna en Prusse orientale en 1904-1905 et qui frappa des milliers d'individus ; simultanément quelques petits foyers locaux furent signalés en France, à Paris, à Dijon, à Lyon, etc., et attirèrent l'attention des épidémiologistes surtout par leur coïncidence avec la grande épidémie silésienne. En 1904-1906 il y eut plusieurs épidémies importantes en Angleterre (Londres, Birmingham, Belfast) et aux Etats-Unis, où, dans l'Etat de New-York, plus de 4,000 personnes furent atteintes, avec 3,429 décès (en 1904, 1,403 décès, en 1905 2,755 cas et 2,026 décès, soit une proportion de 73,5 0/0), Depuis lors, la méningite n'a plus cessé de régner endémiquement en Europe et en Amérique, se présentant sous forme de petits foyers dans les garnisons et les quartiers populeux des villes ; citons en France comme principaux foyers : Paris, Lyon, Toulon, Dijon, Douai, Rennes, Verdun, Toul, etc. ; il ne se passe pas d'années sans que l'on en signale un certain nombre de cas dans les villes de quelque importance.

Une étude clinique approfondie de la maladie sortirait du cadre de ce travail ; nous exposerons simplement ici les principaux symptômes qui, dans la majorité des cas, permettent de faire le diagnostic et de séparer la méningite cérébro-spinale épidémique des méningites tuberculeuses ou syphilitiques et des pseudo-méningites toxiques.

La méningite cérébro-spinale épidémique est une maladie spécifique, due à un microbe bien déterminé, le méningocoque de Weichselbaum. Ce n'est pas que dans un certain

nombre de méningites on ne puisse rencontrer d'autres microbes tout à fait différents : c'est d'ailleurs ce qui a eu lieu lors des premières recherches bactériologiques sur la méningite : il est clair que tout microbe pyogène, streptocoque, pneumocoque, staphylocoque, etc., qui aura réussi à pénétrer jusqu'au niveau des méninges, soit par effraction directe (fracture du crâne ou du rachis par exemple), soit par la voie lymphatique ou la voie veineuse, pourra déterminer une méningite, et cette méningite sera cérébro-spinale si le processus inflammatoire s'étend à l'encéphale et à la moelle ; mais de telles méningites n'auront pas le caractère d'épidémité qui distingue la méningite à méningocoques, et de plus elles ne seront pas justiciables du traitement spécifique par un sérum antiméningococcique.

Les méningites à microbes pyogènes banaux et les méningites à méningocoque présentent les mêmes symptômes cliniques ; c'est l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien et de l'exsudat-naso-pharyngé qui permettra de faire le diagnostic entre ces différentes formes. Il n'en va plus de même lorsqu'il s'agit de faire le diagnostic entre les méningites cérébro-spinales et les méningites tuberculeuses ou les pseudo-méningites toxiques ; ici les tableaux cliniques sont assez différents pour indiquer d'une façon précise la nature de la maladie dans les cas ordinaires.

Le début de la méningite cérébro-spinale est généralement brusque, bien différent de celui de la méningite tuberculeuse qui est précédé de prodromes plus ou moins lointains ; la température s'élève rapidement, atteignant et dépassant 40°, accompagnée de frissons, de vomissements et de douleurs de tête extrêmement intenses ; parfois le début est absolument subit : « Des militaires, dit Tourdes, tombaient comme foudroyés, et l'on transportait à l'hôpital,

dans un état des plus graves, des hommes qui, peu auparavant, faisaient leurs exercices sans se plaindre. » Après ce début bruyant, les symptômes de la maladie s'établissent ; la courbe de la température présente des variations soudaines et de grande amplitude. Les symptômes sont dus à l'inflammation des méninges et de la moelle, à l'encéphalite, à la toxhémie. Parmi les premiers, le plus important est la raideur de la nuque (*genickstarre* des Allemands), puis le signe de Kernig, enfin la position du malade couché en chien de fusil ; citons encore les douleurs rachidiennes, les hyperesthésies des extrémités, les douleurs articulaires, qui peuvent aussi être causées par des arthrites (dans certains cas, en effet, on a trouvé du méningocoque dans le pus articulaire), la dysurie, la diminution des réflexes, la raie méningitique, la rétraction du ventre, la constipation, moins fréquente et moins intense que dans la méningite tuberculeuse.

D'autres symptômes sont dus à l'encéphalite et à la souffrance des nerfs crâniens : céphalalgie intense, « certains malades, dit Tourdes, sont enragés par le fait de la douleur », faiblesse et irrégularité du pouls, vertige et convulsions, délire parfois très violent, respiration de Cheyne-Stokes, photophobie, inégalité pupillaire, ptosis, strabisme, atrophie du nerf optique, névrite optique pouvant aboutir à l'irido-choroïdite et à la fonte purulente de l'œil (Markusy, Weeks). Dans certains cas très graves où l'hypertension du liquide céphalo-rachidien a déterminé une hydrocéphalie aiguë avec dilatation ventriculaire, on peut observer le signe de Mac Ewen : la percussion du crâne à 4 ou 5 cent. en arrière du ptérion donne un son plus clair que dans les autres points de la voûte.

L'infection sanguine détermine des éruptions herpétiques

ou pétéchiales, des érythèmes polymorphes, des éruptions ortiées, morbilliformes, scarlatiniformes qui ont pu parfois en imposer pour de la scarlatine et qui ont fait donner en Irlande et en Amérique à la maladie le nom de « purpuric fever » ou « spotted fever ». Signalons enfin l'hyperleucocytose (18 à 30,000 leucocytes) qui porte surtout sur les polynucléaires. La ponction lombaire donne issue à un liquide sous tension, louche ou franchement purulent, qui diffère nettement du liquide clair des pseudo-méningites toxiques, l'examen bactériologique du pus indique le microbe pathogène (méningocoque, pneumocoque, bacille de Koch) ; l'examen cytologique montre une proportion considérable de polynucléaires (90 %), accompagnés de seulement 10 % de mononucléaires ; on sait que dans la méningite tuberculeuse c'est la formule inverse qui se présente. Dans les cas de méningite cérébro-spinale passés à l'état chronique, le nombre des polynucléaires diminue et celui des mononucléaires augmente, de sorte que la formule leucocytaire pourrait simuler celle de la méningite tuberculeuse ; mais dans ces cas, le diagnostic a depuis longtemps été fait.

Chez les enfants au dessous de 5 ans, la marche générale de la maladie se rapproche de ce que nous venons d'exposer ; cependant les symptômes nerveux sont généralement plus intenses, céphalalgie intense avec photophobie et carphologie, délire pouvant aller parfois jusqu'à rappeler le delirium tremens ; la constipation est de règle ; la température est élevée ; il y a des troubles du poulx et de la respiration ; la mort survient dans le coma. Chez le nourrisson, la raideur de la nuque est extrême et la tête souvent violemment rejetée en arrière, la colonne vertébrale est en arc ; beaucoup plus rarement il y a de la parésie des

muscles (1). La méningite cérébro-spinale est particulièrement grave chez les enfants et se termine le plus souvent par la mort.

Chez les vieillards, l'aspect de la maladie peut être notablement différent (Schlesinger), et l'on pourrait presque considérer un type sénile de méningite cérébro-spinale caractérisé par la faible élévation de la température et l'absence presque complète de raideur de la nuque ; la maladie ne débute pas brusquement, mais s'installe lentement par des prodromes comme la méningite tuberculeuse : la céphalalgie, les vomissements, le signe de Kernig, se rencontrent ici comme chez les enfants et les adultes, le coma est fréquent ainsi que les éruptions herpétiques ; la fréquence du pouls est augmentée, au lieu d'être diminuée comme chez l'adulte ; le pronostic paraît plus grave chez les vieillards.

Le pronostic, quoique grave, n'est pas nécessairement fatal comme dans la méningite tuberculeuse ; la terminaison mortelle se produit environ dans 50 à 70 % des cas, avec des statistiques extrêmes de 15 à 20 % d'une part, de 80 à 90 % d'autre part. La mort peut survenir très rapidement, dès le début de la maladie, 12 à 24 heures après l'apparition des premiers symptômes ; ordinairement la mort se produit du 8^e au 10^e jour, après que l'on ait assisté à l'aggravation de tous les symptômes ; quand le malade doit guérir, la défervescence s'accomplit peu à peu, les symptômes nerveux s'amendent et finissent par disparaître plus ou moins rapidement, le signe de Kernig pouvant persister longtemps après la guérison ; enfin il peut y avoir des rémissions passagères, qui n'annoncent pas pour cela la guérison définitive, bien qu'elles soient rarement suivies de mort.

(1) DEBRÉ, *Presse médicale*, 29 mai 1909.

A l'autopsie, on trouve des lésions de méningite cérébrale et rachidienne, avec congestion des méninges et exsudat purulent surtout abondant à la base du cerveau, au niveau du chiasma optique, de la scissure de Sylvius et des nerfs crâniens ; l'exsudat peut aussi, mais plus rarement, s'observer à la surface convexe du cerveau ; il est constant dans le canal rachidien, principalement dans les parties déclives, moelle lombaire et sacrée, à la face postérieure du canal rachidien plutôt qu'à sa face antérieure. Il peut y avoir de la congestion du cerveau et de la moelle, parfois des foyers de ramollissement ou de véritables petits abcès cérébraux.

Dans les autres organes, les lésions sont variables et inconstantes : on peut trouver des foyers de broncho-pneumonie, parfois même de pneumonie véritable (Jacobitz) ; la rate est hypertrophiée, les plaques de Peyer peuvent être augmentées de volume ; on a rencontré des arthrites suppurées, des endocardites, etc.

§ 2. — Les premières découvertes bactériologiques. Les microbes autres que le méningocoque.

On lit dans les ouvrages classiques que la méningite cérébro-spinale peut être causée par un certain nombre de microorganismes, parmi lesquels le méningocoque ; nous avons vu dans le paragraphe précédent comment il faut envisager la question. Netter, pour l'épidémie parisienne de 1899, donne la statistique suivante (Société de biologie, 17 juin 1899) : 7 fois le pneumocoque, 6 fois le méningocoque de Weichselbaum, 4 fois le streptocoque de Bonome, 3 fois le streptocoque pyogène, 1 fois le staphylocoque ; dans une autre statistique de Netter citée par Courmont

(*Précis de bactériologie*) on trouve sur 44 cas, 13 fois le streptocoque de Bonome, 12 fois le méningocoque, 11 fois le pneumocoque, 7 fois le streptocoque pyogène, 3 fois le staphylocoque doré. Et, de fait, les premiers bactériologistes qui étudièrent la méningite cérébro-spinale épidémique y découvrirent des microbes pyogènes autres que le méningocoque.

Le premier microbe isolé et décrit dans la méningite cérébro-spinale fut le pneumocoque de Talamon-Fränkell (Netter, Weichselbaum, Lemoine, Bonome, Bordoni-Uffreduzzi, Rist, etc.), qui est en effet un agent fréquent de méningite. On savait depuis longtemps déjà que la méningite survient souvent comme complication au cours d'une pneumonie aiguë; certaines épidémies de pneumonies présentent plus que d'autres des complications méningées; on a signalé parfois, au cours d'épidémies de pneumonies, des cas de méningite à pneumocoques sans pneumonie concomittante. Aussi l'attention était-elle portée vers cette étiologie, et le nombre des cas de méningite à pneumocoque ne tarda pas à s'accroître dans la littérature médicale.

Mais, à côté du pneumocoque, tous les autres microbes pyogènes sont capables d'engendrer des suppurations méningées, et l'on a successivement décrit des méningites à streptocoque, à staphylocoque blanc ou doré, à bacillus septicus putridus (Roger), à bacilles d'Eberth (complications méningées au cours de la fièvre typhoïde) à colibacille, (Netter, Chantemesse, Widal et Legry, 1891). Plus récemment (1907), un auteur anglais, James Wilson, décrivait cinq cas de méningite à streptocoques, et reconnaissait parmi ces streptocoques des races différentes, dont l'une, streptococcus faecalis, est d'origine intestinale; aussi, cet auteur se demandait-il si l'agent de la méningite cérébro-

spinale ne pénètre pas normalement dans l'organisme par la voie intestinale.

En 1884, deux auteurs italiens, Marchiafava et Celli, avaient donné dans la *Gazzetta degli Ospedali* la description d'un diplocoque qu'ils avaient rencontré à l'autopsie dans deux cas de méningite cérébro-spinale ; la description de ce microbe, diplocoque intracellulaire, semblable au gonocoque, pouvait se rapporter au méningocoque de Weichselbaum ; malheureusement, aucune culture n'avait été faite, et les auteurs ne parlent pas de la réaction au Gram ; de sorte que cette observation fut bientôt oubliée, probablement même par ses auteurs, qui ne songèrent qu'en 1907 à rappeler leur découverte et à réclamer la priorité.

§ 3. — Découverte du méningocoque par Weichselbaum (1887).

A partir de l'année 1887, la bactériologie de la méningite cérébro-spinale épidémique entra dans une phase nouvelle. Weichselbaum, bactériologiste viennois, étudiant 6 cas de méningite, découvrit un microorganisme entièrement différent de ceux qui avaient été décrits jusqu'alors ; la description qu'en fit Weichselbaum (1), était absolument nette et semblait ne pouvoir prêter à aucune confusion. Le microbe en question est un microcoque, généralement disposé en diplocoques, parfois en tétrades, ne formant jamais de chaînettes, même pas dans les milieux liquides, et ne se présentant jamais non plus en cocci isolés. Dans les exsudats on le trouve en grand nombre à l'intérieur des

(1) *Fortsch. der Mediz.*, 1887, n° 18 et 19.

globules blancs, d'où le nom de *diplococcus intracellularis meningitidis* que lui donna Weichselbaum ; mais souvent aussi il est extracellulaire ; il est constamment décoloré par la méthode de Gram et se colore facilement par toutes les couleurs basiques d'aniline ; il est strictement aérobie ; il résiste très mal à la dessiccation ; il ne pousse pas à la température ordinaire du laboratoire, par conséquent, les milieux à la gélatine ne peuvent être employés ; la température optima est de 37° ; il ne pousse pas, au moins dans les premières générations, sur les milieux usuels (gélose, bouillon) ; il y pousse bien au contraire quand on ajoute à ces milieux une albumine animale ou mieux humaine ; mais sa vitalité est limitée ; il est bon de le réensemencer tous les jours ou tous les deux jours ; pour avoir ignoré la nécessité de ces repiquages fréquents, Weichselbaum a perdu les premières cultures de son microbe.

L'aspect du microbe, surtout à l'intérieur des leucocytes, rappelle tout à fait celui du gonocoque.

Ce diplocoque est faiblement pathogène pour les animaux de laboratoire ; inoculé dans les plèvres, il produit la mort, mais à des doses relativement élevées. La résistance des animaux à l'infection est très variable.

Weichselbaum était assez réservé dans ses conclusions et n'affirmait pas dans son mémoire que le microbe nouvellement découvert était l'agent spécifique de la méningite, mais seulement qu'il devait être l'un des microbes capables de produire cette affection.

La même année, la découverte de Weichselbaum fut confirmée par Goldschmidt, qui étudiait plusieurs cas de méningite avec l'idée préconçue d'y rencontrer le pneumocoque de Talamon ; il fut très surpris de se trouver, dans

tous les cas examinés, en présence du diplocoque récemment isolé par Weichselbaum. La description qu'il en donna concordait exactement avec celle de Weichselbaum. Puis Edler retrouva lui aussi le même diplocoque. Mais ces découvertes n'eurent pas beaucoup de retentissement et le *diplococcus intracellularis meningitidis* ne tarda pas à tomber dans l'oubli.

§ 4. — Le méningocoque de Jöger-Heubner et le méningocoque de Bonome.

Les choses en étaient là quand, en 1895, Jöger, médecin militaire allemand, étudia une épidémie de méningite qui sévissait sur un régiment wurtembourgeois. Dans 14 cas qu'il eut à examiner, il découvrit un diplocoque intracellulaire semblable au gonocoque, mais prenant le Gram, formant des chaînettes dans les milieux liquides, doué d'une assez grande vitalité, très résistant à la dessiccation, poussant sur tous les milieux et à toutes les températures, présentant en un mot des caractères exactement contraires à ceux du diplocoque de Weichselbaum; le seul caractère commun était la faiblesse du pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire. Cependant, malgré toutes ces différences, Jöger identifia son diplocoque à celui de Weichselbaum (1).

L'année suivante, Heubner (2), dans 5 cas de méningite étudiés par lui à Berlin, trouva dans le liquide céphalo-rachidien 2 fois le microbe de Weichselbaum et 3 fois un diplocoque Gram positif, formant des chaînettes, poussant à

(1) *Zeitsch. f. Hyg.*, 1895, p. 351.

(2) *Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. XLIII.

toute température et dont les colonies ressemblaient à celles du staphylocoque. Il rapprocha ces cas de ceux de Jøger, et lui aussi identifia ce microbe à celui de Weichselbaum sous le nom de méningocoque de Weichselbaum-Jøger.

Il y a dans la description de Jøger un passage qui attire l'attention : le diplocoque se décolore par le Gram dans les coupes, dit Jøger ; mais sur les préparations faites directement avec l'exsudat ou avec les cultures pures, il reste coloré. Il est infiniment probable que le diplocoque Gram-négatif qui se trouvait dans les coupes à l'intérieur des leucocytes était le vrai méningocoque de Weichselbaum ; quant au diplocoque Gram-positif que l'on retrouvait dans les exsudats et les cultures, c'était très vraisemblablement un microbe banal d'association ou d'infection secondaire qui, plus rustique que le méningocoque, avait poussé seul dans les cultures.

Quelques années auparavant, en 1889, un auteur italien, Bonome, avait isolé de quelques cas de méningite et de foyers pneumoniques un streptocoque d'allure spéciale, composé de diplocoques lancéolés et encapsulés, qu'il réussit à cultiver et qu'il considéra comme l'agent de la méningite ; il le différençia du pneumocoque et du diplocoque de Weichselbaum et en forma une espèce microbienne spéciale sous le nom de méningocoque.

§ 5. — Période de confusion.

Aux environs de l'année 1895, il y avait donc dans la science au moins trois méningocoques : le diplocoque de Weichselbaum, le diplocoque de Jøger et le méningocoque de Bonome. Celui-ci fut attaqué le premier par Bordoni-Uffreduzzi et par Netter qui le considérèrent comme un

simple pneumocoque, étant donné son aspect de diplocoque lancéolé et encapsulé. Netter prétend qu'il s'agit là seulement d'un pneumocoque plus ou moins transformé et il lui rend les caractères typiques du pneumocoque et sa virulence habituelle par une série de passages sur le rat blanc.

Il ne restait plus en présence que les deux diplocoques Gram-positif et Gram-négatif au sujet desquels l'accord ne parvenait pas à s'établir. Un certain nombre d'auteurs retrouvaient dans les cas qu'ils étudiaient le diplocoque Gram-positif et se rangeaient à l'opinion de Jøger, Sorgente, Padua, Lepierre, Buchanan, Michaëlis, Claude et Bloch, Weyl, Kob, Henke, Eisendrath (1), Hünemann (2), etc., considéraient le diplocoque de Jøger comme l'agent de la méningite ; ils avaient sans doute passé à côté du diplocoque de Weichselbaum à cause de l'extrême sensibilité de ce microbe qui mourait rapidement dans les cultures et cédait la place aux microbes d'association.

Mais un plus grand nombre de bactériologistes, en tête desquels étaient Weichselbaum et ses élèves, Albrecht et Ghon, protestaient contre cette assimilation de deux microbes si différents. Kiefer (3), Councilmann, Mallory et Wright (4), Bettencourt et França, Lenhartz, Rist, von Drigalsky, Jacobitz, Schöttmuller, Jochmann, von Lingelsheim, Martini et Röhde, Cochez et Lemaire, Flügge, Kolle et Wassermann, Kutscher, Ostermann, etc., retrouvaient régulièrement pendant plusieurs années le diplocoque de Weichselbaum dans tous les cas de méningite cérébro-

(1) *Journ. of th. Amer. med. association*, 1899.

(2) *Zeitsch f. klin. Mediz.*, vol. XXXV.

(3) *Berl. kl. Woch.*, 1896.

(4) *Epid. cer.-sp. meningitis*, Boston, 1898.

spinale épidémique, et parvenaient par une suite de patients travaux à en démontrer le rôle étiologique.

Pfaundler (1) essaya de concilier les deux opinions en supposant que le méningocoque, agent de la méningite cérébro-spinale, admettait deux variétés ou types principaux, le type Weichselbaum et le type Jœger-Heubner.

Thiercelin et Rosenthal différencient le méningocoque de l'entérocoque ; mais dans les cas qu'ils étudiaient, ils rencontrèrent fréquemment le pneumocoque. Bezançon et Griffon le séparent du pneumocoque, qui s'en distingue facilement par son aspect lancéolé et encapsulé et aussi par ses caractères de culture.

Au même moment, on avait eu l'idée de rechercher le méningocoque chez les personnes saines, et très fréquemment on avait rencontré des diplocoques ne prenant pas le Gram. Comme on n'avait pas alors la notion des pseudo-méningocoques, on en arrivait à se demander si le méningocoque n'était pas un microbe absolument banal.

En 1899, Chantemesse (2), terminant une discussion entre Netter, Bezançon et Griffon, au sujet des différents méningocoques, concluait en ces termes : « M. Netter admet qu'il y a dans la méningite épidémique un premier groupe de faits cliniques qui résultent de la culture du méningocoque de Weichselbaum, et un second groupe qu'il continue à rattacher à une infection par le pneumocoque plus ou moins atténué. C'est cette seconde proposition qui ne me semble pas suffisamment justifiée. Pourquoi considérer le microbe d'apparence plus ou moins lancéolé, encapsulé, que l'on trouve dans des cas de méningite,

(1) *Beiträge f. klin. Mediz. und Chir.*, 1899.

(2) *Société de Biologie*, 17 juin 1899.

comme un pneumocoque atténué ? Ce germe diffère très profondément des pneumocoques ordinaires par un grand nombre de caractères bactériologiques et surtout par ses propriétés pathogènes envers les animaux. En revanche, il se rapproche beaucoup du méningocoque de Weichselbaum et il est impossible de tracer entre lui et le précédent une ligne de démarcation bien profonde. . . . Tous ces microbes, dits méningocoques de Weichselbaum, diffèrent quelque peu entre eux, mais sont reliés par une similitude vraiment curieuse de leurs propriétés pathogènes envers les animaux. Il est donc acquis : 1° que des cas de méningite cérébro-spinale épidémique sont provoqués par le méningocoque type de Weichselbaum ; 2° que des cas de méningite sont produits par des microbes différant quelque peu par leurs caractères morphologiques du diplocoque de Weichselbaum, mais se rapprochant beaucoup plus de lui par leurs caractères pathogènes à l'égard des animaux. Rien, à mon avis, n'autorise à confondre ces germes avec le microbe de Talamon ».

Canuet, en 1900, distingue le méningocoque de Weichselbaum du pneumocoque et reconnaît qu'il se décolore par le Gram, mais moins bien que le gonocoque, et qu'il garde mieux la teinture dans le pus que dans les cultures.

En 1903, Charles Lepierre, de Coïmbre, prétend établir l'identité des deux méningocoques. Il part d'une culture pure de méningocoque de Weichselbaum, ne prenant pas le Gram et présentant tous les autres caractères reconnus par Weichselbaum ; il exalte sa virulence par des passages successifs sur les animaux de laboratoire et obtient au bout d'un certain nombre de passages un microbe extrêmement virulent, coloré par le Gram, formant des chaînettes, présentant tous les caractères morphologiques du diploco-

que de Jøger. Lepierre prétend également que le méningocoque de Weichselbaum, par cultures successives sur les milieux à l'ascite, tend de plus en plus à rester coloré par le Gram; cette assertion a été absolument démentie par tous les auteurs qui se sont occupés de la question de coloration, et spécialement par Weichselbaum, Albrecht et Ghon et Kutscher qui, après avoir cultivé le méningocoque pendant plusieurs années, n'ont jamais vu varier sa réaction au Gram. Toujours selon Lepierre, le méningocoque, dans les milieux très nutritifs, formerait souvent des chaînettes de 50 à 100 éléments; cette assertion est également erronée. D'ailleurs, aucun expérimentateur n'est arrivé par la suite à obtenir les résultats de Lepierre, et il est probable que dans ces expériences, comme dans les cas précédents, il y a eu à un moment quelconque substitution d'un microbe d'association au vrai méningocoque.

L'année suivante Pinto, également de Coïmbre, vient encore compliquer la question en proclamant l'identité des deux types de méningocoque et du gonocoque. Tous ces microbes sont en effet des diplocoques intracellulaires; mais Chantemesse avait fait remarquer très justement qu'il ne convient pas d'attacher trop d'importance à ce caractère, qui n'est qu'un cas particulier de phagocytose. Pinto, s'appuyant sur l'opinion de Class qui avait déjà conclu à l'identité du gonocoque et du méningocoque, répète sur le gonocoque les expériences de Lepierre sur le méningocoque, et arrive par des passages sur les animaux à obtenir un gonocoque à virulence exaltée, conservant le Gram et formant des chaînettes. Il remarque alors que rien ne peut faire distinguer un gonocoque exalté d'un méningocoque également exalté, et il termine son mémoire par les considérations suivantes : « ... Aussi pouvons-nous peut-être

dire que le méningocoque n'est qu'un gonocoque légèrement exalté ou inversement que le gonocoque est un méningocoque atténué. Le méningocoque et le gonocoque doivent être considérés comme des variétés de la même espèce dont l'action pathogène, différente chez l'homme, provient surtout de l'adaptation prolongée à des régions différentes de l'organisme ».

Contrairement aux assertions de Lepierre et Pinto, les auteurs allemands affirment la spécificité du méningocoque en s'appuyant sur des réactions de laboratoire plus sensibles. Albrecht et Ghon emploient le sérum antiméningococcique préparé par des injections de méningocoque à des animaux (lapin, plus tard cheval) et établissent que le méningocoque est agglutiné spécifiquement par ce sérum. Von Lingelsheim et l'école allemande (Kolle et Wassermann et leurs élèves), à propos de l'épidémie de Silésie (1904-06), confirment de tous points les données d'Albrecht et Ghon ; en plus de l'agglutination, ils font avec le sérum antiméningococcique la réaction de Bordet-Gengou, qui est positive pour le méningocoque, négative pour le gonocoque et le méningocoque de Jøger. V. Lingelsheim établit encore qu'à côté du vrai méningocoque existent dans les fosses nasales de l'homme, bien portant ou malade, des microbes voisins, les pseudo-méningocoques, qui se différencient du méningocoque de Weichselbaum par l'agglutination et la fermentation des sucres.

Jøger répond que dans certains cas son méningocoque agglutine comme le vrai méningocoque. Ce fait était d'autant plus troublant que, d'après Pinto et Lepierre, il ne semblait pas y avoir de différence entre l'agglutination du gonocoque et celle du méningocoque. Dopter et Koch démontrent alors que ces agglutinines ne sont pas spéci-

fiques et qu'on peut les séparer des vraies agglutinines au moyen de l'épreuve de l'absorption des agglutinines ; ce ne sont que des agglutinines de groupe.

De tout ce débat il résulte que l'on doit actuellement considérer le méningocoque comme un microbe rigoureusement spécifique ; les germes dits « pseudo-méningocoques », parmi lesquels on peut ranger le gonocoque, et qui se rapprochent du vrai méningocoque au point de vue morphologique, semblent appartenir à la même famille bactériologique, mais en diffèrent totalement par les réactions spécifiques.

Dans le court historique qui précède, nous avons passé rapidement en revue les principaux travaux qui ont été faits sur l'étiologie de la méningite cérébro-spinale dans les 25 dernières années, et les diverses opinions qui se sont succédé sur cette question. Dans les chapitres suivants nous étudierons plus en détails les caractères du méningocoque et des microbes voisins, et nous verrons quelles sont les réactions qui nous permettent de les considérer comme des individualités microbiennes distinctes. Puis nous verrons comment se propage l'agent pathogène de la méningite cérébro-spinale épidémique et comment on peut arriver actuellement avec certitude au diagnostic de cette maladie. Enfin, dans un dernier chapitre, nous étudierons les sérums thérapeutiques et les résultats fournis par la méthode sérothérapique ; nous verrons que celle-ci a singulièrement amélioré le pronostic, naguère si sombre, de la méningite cérébro-spinale.

CHAPITRE II

LE MÉNINGOCOQUE

§ 1. — Morphologie et coloration.

Weichselbaum avait indiqué avec la plus grande netteté les caractères morphologiques du microbe qu'il venait d'isoler. Il s'agit d'un diplocoque qui, dans l'exsudat méningé, dans les milieux de culture solides ou liquides, présente les plus grandes ressemblances avec le gonocoque. Dans l'organisme, il est généralement intra-cellulaire, et ce caractère le rapproche encore du gonocoque : le pus blennorrhagique et le pus méningitique, examinés au microscope, présentent une similitude complète. Le méningocoque n'est pas toujours intracellulaire, on le trouve souvent aussi libre à l'extérieur des leucocytes. Les éléments qui composent les diplocoques ne sont pas parfaitement arrondis, et au sens strict du mot, le méningocoque, pas plus d'ailleurs que le gonocoque, ne saurait être considéré comme un coccus : les faces qui se regardent sont planes, et le grain a l'aspect caractéristique d'un grain de café.

Jamais dans les préparations colorées on ne rencontre de chaînettes ; nombreux sont pourtant les observateurs qui ont décrit au méningocoque des aspects streptococciques ; mais quand on s'adresse à des méningocoques

authentiques, vérifiés par la réaction négative au Gram et par les différentes réactions biologiques dont nous parlerons plus loin, on ne peut jamais observer ces formes, ni sur les milieux solides, ni même dans les milieux liquides. Si, parfois, dans les préparations, on rencontre de très courtes chaînettes, elles représentent seulement un produit artificiel causé par l'étalement sur la lame (Bettencourt et França, Kolle et Wasserman, Von Lingelsheim).

Le méningocoque se colore facilement par toutes les couleurs basiques d'aniline; on le colore très bien par la fuchsine de Ziehl ou la thionine phéniquée; mais, en aucun cas, et c'est un point sur lequel on ne saurait trop insister, il ne reste coloré après la méthode de Gram; il est strictement Gram-négatif et Weichselbaum avait déjà bien remarqué la constance de ce caractère; après lui tous les bactériologistes qui ont eu entre les mains des cultures pures ont insisté sur l'importance de cette réaction (Albrecht et Ghon, Bettancourt et França, Rist, Cochez et Lemaire, Jochmann, Flügge, Kolle et Wassermann, V. Lingelsheim, V. Drigalski, Kutscher, etc.) et ne l'ont jamais vu varier, même après plusieurs années de culture sur les milieux artificiels. C'est pour n'avoir pas accordé à cette réaction de coloration l'importance considérable qui lui est due dans le cas particulier que beaucoup d'auteurs, entre autres Jøger et Heubner, Lepierre et Sorgente, ont réuni dans le même groupement *méningocoque* des microbes très différents. Quelques microbes, en effet, comme le diplococcus crassus (mén. de Jøger), peuvent présenter des variations dans la coloration par le Gram, certains éléments se décolorant tandis que la masse de la préparation reste colorée; le méningocoque ne présente jamais ce phénomène quand la coloration est bien faite: pour éviter

toute cause d'erreur du fait d'une coloration défectueuse, il faut prendre soin que la couche de microbes étalée sur la lame soit mince et parfaitement égale, de façon qu'il n'y ait pas en certains points des amas microbiens qui retiendraient le colorant de façon plus intense et pourraient en imposer pour des associations microbiennes. Il est bon aussi de faire sur la même lame un témoin avec un microbe Gram positif (streptocoque ou staphylocoque) de façon à pouvoir faire la différence entre la coloration nette de ce témoin et la coloration indécise d'un méningocoque mal décoloré.

Une préparation faite avec une culture très jeune de méningocoque (10 à 18 h.) ressemble à s'y méprendre à une préparation de gonocoque : la préparation est homogène, les microbes, en diplocoques, sont tous également colorés et ne diffèrent des gonocoques que par la présence de tétrades. Il n'en est plus de même avec des cultures un peu plus âgées, et déjà au bout de 24 h. l'aspect homogène disparaît ; on reconnaît déjà des irrégularités de forme et de coloration ; à côté de cocci colorés de façon intense, on en voit d'autres qui ne sont que faiblement colorés : leurs contours paraissent indécis, leur aspect nuageux (*cloudy*, Flexner) ; les formes d'involution sont nombreuses ; ceci nous montre que le méningocoque, à la suite de son adaptation prolongée à l'organisme humain, est devenu un microbe strictement parasite, et que la vie purement saprophytique dans les milieux artificiels ne lui convient guère.

Dans les préparations de culture de 24 à 48 heures, on perçoit le méningocoque sous trois aspects différents : d'abord les formes précédemment indiquées, diplocoques

ou tétrades (1) normalement colorés en rouge vif par la fuchsine de Ziehl (diluée), et constituant le fond de la préparation ; puis, d'autres diplocoques, de même taille et de même forme que les précédents, mais colorés de façon intense en rouge foncé par le Ziehl, et qui semblent être des formes de résistance, car on les rencontre en grande abondance dans les cultures qui ont résisté à l'action de certains antiseptiques légers ; ces formes de résistance sont moins nombreuses que les précédentes ; enfin des formes beaucoup plus volumineuses, des formes géantes, ayant un diamètre 4 à 5 fois supérieur à celui des formes normales, et colorées aussi de façon intense par le Ziehl ; leur nombre est moins considérable, on en observe environ 4 ou 5 par champ du microscope ; Flexner les considère comme des formes de dégénérescence ; elles disparaissent plus rapidement que les précédentes ; dans les cultures de 3 jours elles sont moins nombreuses et ont presque complètement disparu le 4^e ou le 5^e jour. A mesure que les cultures vieillissent, la coloration se fait moins bien, les formes de résistance diminuent peu à peu, et quand la culture touche au terme de sa vitalité, on n'y rencontre plus guère que des diplocoques irréguliers, nuageux et à peine colorés.

§ 2 — Milieux de culture. Caractères des cultures.

Le méningocoque est un *aérobie strict* ; il ne pousse pas facilement sur les milieux artificiels ; nous avons vu qu'il

(1) Au fur et à mesure des passages sur les milieux artificiels, quand le méningocoque s'accoutume à ces milieux, les tétrades deviennent moins nombreuses.

était étroitement accoutumé à l'existence parasitaire et que par conséquent on éprouve des difficultés sérieuses pendant les premières générations pour l'habituer aux milieux de culture usuels. Il ne pousse pas à la température du laboratoire, ce qui exclut l'emploi des milieux à la gélatine ; il commence à se développer faiblement à partir de 25°, et présente son maximum de croissance à 37° ; il est très sensible aux variations de température, et la température mortelle est voisine de la température optima ; on l'a vu pousser à 42° (Albrecht et Ghon) et même à 43° (V. Lingelsheim), mais pas au delà. On ne l'a jamais vu pousser à des températures inférieures à 25° ; c'est un caractère important de différenciation, car beaucoup de pseudo-méningocoques prospèrent à la température ordinaire du laboratoire (V. Lingelsheim, Kutscher, Kolle et Wassermann).

Le méningocoque, quand il vient d'être isolé de l'organisme, est doué d'une vitalité très faible et ne peut pousser que sur des milieux spéciaux qui lui soient particulièrement favorables ; encore son existence est-elle très limitée et les réensemencements doivent-ils être pratiqués tous les jours ou tous les deux jours au plus. Après 5 ou 6 générations, le méningocoque s'est habitué à son nouveau genre de vie ; il reste vivant plus longtemps sur ces milieux spéciaux et peut pousser sur gélose ordinaire à condition que les ensemencements soient larges au début ; plus tard il y pousse abondamment et y conserve sa vitalité pendant 3 semaines. Mais dans ces premières générations il a besoin d'un milieu dont la composition chimique se rapproche de celle de l'organisme qu'il vient de quitter : il lui faut une albumine animale, et avant tout une albumine humaine, sérum sanguin, placenta, liquide d'ascite, d'hydrocèle, de pleurésie.

Milieux solides. Le milieu le plus favorable est la *gélose-*

ascite que l'on prépare de la façon suivante : on fait fondre au bain-marie des tubes de gélose à 2,5 ou 3 ‰, puis quand ils sont refroidis aux environs de 60° et maintenus liquides par surfusion, on y incorpore 1/3 de liquide d'*ascite* rigoureusement stérile (car on ne pourra plus faire de stérilisation ultérieure) ; une température supérieure à 70° altérerait le milieu en coagulant les albumines de l'*ascite* ; avant que les tubes ne soient refroidis, on les agite doucement de façon à mélanger intimement les deux liquides en évitant la formation de bulles d'air ; on peut remplacer l'*ascite* par du liquide d'*hydrocèle* ou de *pleurésie*, ou par du sérum sanguin chauffé (nous verrons que le sérum humain, même normal, peut être considéré comme bactériolytique).

Kutscher a proposé l'emploi d'un milieu au placenta : à 1,000 grammes d'eau on ajoute 500 grammes de placenta finement haché ; on opère comme pour la fabrication du bouillon à la viande de bœuf, puis on ajoute :

Gélose	2,5 ‰
Sel marin.....	0,5 ‰
Glucose	1 °
Peptone Chapoteant	2 ‰

A 3 volumes de cette gélose on ajoute 1 volume de sérum de bœuf chauffé à 60°.

Conradi a indiqué un procédé clinique simple que l'on peut employer en cas d'urgence au lit du malade si l'on n'a pas d'*ascite* à sa disposition : on remplace l'*ascite* par le propre liquide céphalo-rachidien du malade retiré aseptiquement par ponction lombaire, centrifugé et chauffé à 60°.

Lieberknecht recommande la gélose à l'*hématine*.

On peut employer aussi le milieu nutritif *sérum-gélose-nutrose* de Wassermann, et le milieu *sérum-gélose*. A défaut de sérum humain on peut employer du sérum d'animaux (porc, veau, mouton, bœuf) chauffé 1/2 heure à 60°, mais les résultats ne sont pas si favorables. On peut se servir aussi des autres milieux employés pour le gonocoque, mais parmi ceux-ci la gélose de Lipschütz à l'albumine d'œuf ne donne pas de bons résultats.

Le milieu de Loeffler pour le bacille diphtérique peut être utilisé ainsi que la gélose au sang (Bezançon et Griffon); mais ces milieux ont l'inconvénient d'être opaques et ne permettent pas d'examiner les colonies par transparence.

Enfin, au bout d'un certain nombre de générations sur les milieux précédents, quand le méningocoque est accoutumé à la vie saprophytique, on emploie la gélose ordinaire à 2 ou 3 % (1).

L'addition de sucre ou de glycérine aux différents milieux de culture n'augmente pas leurs qualités nutritives.

Milieux liquides. — Le méningocoque pousse bien en *bouillon-ascite* (1 partie d'ascite pour 3 de bouillon); on a employé aussi le bouillon au lait. Après un certain nombre de générations, comme pour les milieux solides, le méningocoque peut pousser en bouillon ordinaire. Quand il vient d'être isolé de l'organisme, le méningocoque donne des cultures pauvres; plus tard, en 4 ou 5 jours, l'accroissement est plus abondant, il se forme un voile à la surface du

(1) Au moment même où il est isolé de l'organisme, le méningocoque peut pousser sur gélose ordinaire quand il est ensemencé avec une quantité suffisante de pus (albumine humaine); repiqué, il peut pousser, mais pas toujours.

liquide, le bouillon présente un trouble homogène avec un léger dépôt au fond du tube.

Pomme de terre. — En règle générale, le méningocoque ne pousse pas sur pomme de terre ; parfois on observe un très léger développement de petites colonies ponctiformes sans aspect caractéristique. L'addition de pomme de terre aux autres milieux ne les rend pas plus nutritifs.

La réaction du milieu doit, autant que possible, être *neutre*, surtout pendant les premières générations. Kolle et Wassermann ont montré que le méningocoque poussait bien aussi sur des milieux nettement alcalins. Il supporte mieux les variations de la neutralité dans les milieux à l'ascite (v. Lingelsheim).

Sur gélose-ascite, les colonies de méningocoque âgées de 24 h., sont petites, arrondies, d'un blanc-grisâtre, surélevées, d'un diamètre de 1 à 3 millimètres, mates, un peu humides ; leur aspect macroscopique rappelle celui des colonies de vibrions ; au faible grossissement, elles apparaissent jaunâtres, transparentes, homogènes, entourées d'une zone marginale lisse ou parfois un peu ondulée. Les colonies prélevées s'émulsionnent très exactement dans l'eau ou le bouillon. Les colonies de 48 heures ont un diamètre de 3 à 4 millim. ; le centre est surélevé, tranchant sur la zone périphérique plus abaissé ; dans les colonies plus âgées, le centre prend une coloration brunâtre.

Les cultures en tubes inclinés sont abondantes, luisantes, homogènes, d'un gris blanchâtre ; quand on prélève un peu de la culture avec une aiguille de platine, la portion enlevée paraît blanchâtre, sans trace de pigment.

Sur le milieu de Lœffler, les colonies sont plus petites, plus compactes, plus tenaces que sur gélose-ascite ; elles sont plus difficiles à émulsionner.

En bouillon ou bouillon ascite, il se forme au bout de deux ou trois jours un trouble homogène avec dépôt plus ou moins abondant au fond du tube ; quand la culture n'est pas agitée, on voit apparaître à la surface un voile ou pellicule très mince et fragile qui se disloque facilement au moindre choc. Il ne se produit jamais d'indol.

Fermentation des sucres. — On sait qu'un certain nombre de microbes, poussant dans des milieux sucrés, font fermenter le sucre, et par l'acide ainsi formé, font virer au rouge une solution neutre de tournesol. Mais tous les sucres ne fermentent pas également, et tel microbe qui fait fermenter le glucose se montrera inactif pour le lévulose ou le saccharose.

V. Lingelsheim eut l'idée d'employer cette réaction pour la détermination du méningocoque dans un milieu nutritif sucré et tournesolé. Il employa les sucres suivants : dextrose, lévulose, galactose, mannite, dulcité, saccharose, maltose, lactose, inuline. Toutes les races authentiques de méningocoque qu'il étudia fermentèrent constamment le dextrose (glucose) et le maltose, et furent sans action sur tous les autres sucres employés. Kutscher, Kolle et Vassermann confirmèrent ces résultats.

Ce procédé commode de diagnostic se généralisa bientôt, mais il se produisit quelques divergences d'opinion. Buchanan, Arkwright, Dunn et Gordon (en Angleterre) virent leurs échantillons de méningocoque fermenter non seulement le glucose et le maltose, mais encore le galactose ; selon Arkwright, qui employait un milieu à l'eau peptonée (eau peptonée 75 % + bouillon 25 % + sucre 1 %), le méningocoque fermentait rapidement le glucose et le maltose, plus tardivement et de façon moins régulière le galactose et même le lévulose. Andrewes admettait que le

méningocoque fermente glucose, maltose, lévulose, galactose et dextrine ; mais le microbe isolé par lui n'était très certainement pas un méningocoque. Y avait-il en Angleterre une race particulière de méningocoque dont la caractéristique était de fermenter trois sucres au lieu de deux ? Il importait avant de répondre par l'affirmative, qu'un plus grand nombre de recherches fussent effectuées, au moyen de réactifs très sensibles et toujours identiques.

Bruckner et Christéanu, avec des milieux au neutral-röth, obtiennent les mêmes résultats que Lingelsheim et Kutscher.

Dans les recherches que nous avons poursuivies avec M. Dopter, sur les milieux liquides et solides au neutral-röth, nous avons toujours constaté, en employant 9 races différentes, que le méningocoque fermentait constamment le glucose et le maltose, et restait sans action sur tous les autres sucres.

James Wilson et Symmers étudient l'action fermentative du méningocoque au point de vue spécial du galactose, et voient que sur 53 races employées, aucune ne fait fermenter ce sucre. Ils font des essais sur un grand nombre de sucres, glucose, lévulose, maltose, galactose, saccharose, dextrine, inuline, arabinose, raffinose, glycérine, érythrite, mannite, dulcité, sorbite, xylose, salicine, amygdaline ; seuls, le glucose et le maltose sont constamment et exclusivement fermentés. Mackenzie et Martin confirment ces résultats.

Il est donc établi, et c'est un caractère de première importance pour le diagnostic différentiel, que le méningocoque fait fermenter le glucose et le maltose et qu'il est sans action sur les autres sucres. Tout diplocoque Gram négatif qui ne fermentera pas le glucose et le maltose, ou

qui fermentera le lévulose ou le saccharose ne pourra pas être considéré comme un méningocoque.

Nous croyons inutile d'exposer ici les différents procédés et les différents milieux usités pour la recherche de cette réaction ; nous préférons, afin d'éviter les redites, reporter cet exposé au chapitre de la différenciation des pseudo-méningocoques.

§ 3. — Agglutination, Précipitation, Réaction de fixation

Depuis que Widal a montré que le sérum d'un malade atteint de fièvre typhoïde agglutinait le bacille d'Eberth, l'agglutination est devenue un procédé courant de diagnostic. Non seulement le sérum des malades, mais encore et surtout le sérum des animaux inoculés avec le microbe spécifique, jouit de propriétés agglutinantes pour ce microbe ; les sérums thérapeutiques obtenus par l'inoculation au cheval, de microbes et de toxines, possèdent à un degré élevé ce pouvoir agglutinant. On peut obtenir des sérums agglutinants en inoculant des microbes aux animaux de laboratoire.

Dans le cas particulier du méningocoque, on fait la recherche de l'agglutination avec le sérum thérapeutique préparé selon les procédés que nous exposerons plus loin.

La technique employée est des plus simples : on peut faire l'agglutination microscopique, mais il est préférable de faire l'agglutination macroscopique. On opère de la façon suivante : on prépare des dilutions dans l'eau physiologique du sérum à examiner ($1/10$, $1/50$, $1/100$, etc.), et on dispose dans des tubes, stérilisés ou non, 1 cent. cube de ces dilutions ; on émulsionne soigneusement dans chaque

tube environ la valeur d'une öse d'une culture âgée de 18 à 20 heures, en évitant autant que possible la formation de grumeaux ; l'émulsion doit être un peu louche, opalescente ; puis les tubes, disposés sur un râtelier, sont portés à l'étuve à 37° où ils restent 24 heures. Wassermann recommande de faire un premier examen au bout de 2 heures, le second au bout de 24 heures. Quand on retire les tubes de l'étuve on les examine par transparence, en les tenant presque horizontalement, un peu au-dessus de la tête, dans la direction d'une fenêtre ou d'une source de lumière ; on distingue alors très facilement si l'agglutination est positive, la présence de petits amas microbiens, blanchâtres, qui apparaissent nettement dans le liquide éclairci et se distinguent sans confusion possible des grumeaux plus volumineux dus à une émulsion imparfaite ; le méningocoque du reste s'émulsionne très bien et ces grumeaux sont faciles à éviter. On ne négligera pas de faire des témoins dans l'eau physiologique : le méningocoque n'agglutine jamais dans l'eau physiologique, ces témoins conservent au bout de 24 heures leur aspect louche, homogène. Il peut arriver qu'après 24 heures le liquide de tous les tubes en expérience soit devenu clair, les germes étant tombés au fond par leur propre poids ; il ne faut pas se hâter de conclure à une agglutination, il faut auparavant agiter les tubes ; si l'agglutination est positive, les amas microbiens ne se dissocient pas ; dans le cas contraire le louche devient homogène. On emploiera la même technique pour le gonocoque et les pseudo-méningocoques.

Dans certains cas où l'agglutination ne se ferait pas ou se ferait mal à 37° (surtout lorsque le méningocoque est fraîchement isolé de l'organisme) Kutscher recommande de faire dans les mêmes conditions l'agglutination à 55°.

L'agglutination doit se faire dans l'eau physiologique à 8 ou 9 % ; cependant nous avons obtenu une fois une agglutination positive en faisant les dilutions de sérum dans l'eau distillée ; l'addition de sérum à l'eau distillée produit un louche plus ou moins abondant, mais qui est sans importance dans les dilutions élevées ; dans ces conditions, l'agglutination était très nette à 1/200, mais peu perceptible à 1/300, tandis que le témoin dans l'eau physiologique agglutinait fortement à 1/300. Le méningocoque n'agglutine pas spontanément dans l'eau distillée.

Nous avons constaté également à différentes reprises que des cultures de 48 heures présentaient le phénomène de l'agglutination aussi nettement que les cultures de 24 heures ; le taux de l'agglutination commence à baisser avec les cultures de 3 jours ; nous l'avons constatée, mais très faible, avec une culture de 4 jours. Il est donc utile d'employer de préférence des cultures de moins de 24 heures, étant donnée la rapidité avec laquelle le méningocoque entre en dégénérescence dans les cultures.

Le méningocoque n'agglutine pas dans le sérum normal ; il est souvent agglutiné par le sérum antigonococcique (1).

L'addition au sérum spécifique d'une certaine quantité de toxine méningococcique ne modifie en rien les propriétés agglutinantes de ce sérum.

Quand un sérum vieilli a perdu totalement ou partiellement son pouvoir agglutinant, on ne peut pas le réactiver en lui ajoutant de l'alexine (sérum frais de cobaye) ; les recherches que nous avons faites à ce sujet nous ont montré que le taux d'agglutination restait le même avec ou sans addition de sérum frais de cobaye.

(1) L'agglutination se produit, mais très faiblement, avec un sérum antiméningococcique seulement antitoxique (à 1/80 au lieu de 1/300 ou 1/1000).

Agglutination des méningocoques morts. — Il était intéressant, au point de vue théorique et même au point de vue pratique, car on peut n'avoir pas toujours sous la main une culture jeune de méningocoque, de rechercher si l'agglutination se faisait encore avec les microbes morts. On sait en effet que pour le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde on peut se servir de bacilles morts aussi bien que de bacilles vivants ; Widal et Sicard ont fait l'agglutination avec des bacilles tués par la chaleur ou le formol ; rappelons aussi le « typhus diagnosticum » de Ficker, employé en Allemagne, qui renferme des bacilles morts. Nous avons donc recherché si, avec les méningocoques morts, nous obtiendrions encore l'agglutination par un sérum spécifique.

Nous nous sommes adressé d'abord à des cultures de 18 heures tuées par une exposition de 4 heures aux vapeurs d'eucalyptus ; l'émulsion se faisait comme à l'ordinaire dans les dilutions de sérum ; les résultats ne furent pas concordants ; dans une première expérience, l'agglutination n'eut pas lieu ; dans une seconde expérience, où le sérum employé était plus actif, l'agglutination ne se manifesta qu'à un taux beaucoup plus faible que pour le témoin (témoin : agglutination très nette à 1/200, culture tuée ; agglutination faible à 1/100, nulle à 1/200).

Avec les cultures tuées par la chaleur, les résultats étaient beaucoup plus favorables et plus constants. L'expérience a montré que la température optima pour tuer les cultures était de 60°. On émulsionne dans une certaine quantité d'eau physiologique (5 ou 6 c. c.) trois cultures sur gélose de 24 h. ; on chauffe l'émulsion au bain-marie 1/2 h. à 60° ; le méningocoque, très sensible à la chaleur, est sûrement tué à cette température, puis l'émulsion est reportée à la glacière jusqu'à ce que l'on fasse la recherche

de l'agglutination. Nous l'avons recherchée d'abord au bout de 24 h., avec un sérum qui agglutinait fortement à $1/200$ et nettement encore à $1/400$; on prépare les dilutions de sérum comme pour toutes les épreuves d'agglutination, en se rappelant toutefois que le sérum va encore être dilué par l'addition de l'émulsion microbienne : dans chaque tube on dispose $1/2$ c. c. de l'émulsion, et on ajoute $1/2$ c. c. de la dilution de sérum à un taux moitié moindre que le taux voulu ($1/25$, $1/50$, $1/100$, etc.. pour une dilution totale de $1/50$, $1/100$, $1/200$, etc.). A $1/10$ l'agglutination se produit sur le champ ; elle est rapide à $1/50$ ou $1/100$; après un séjour de 24 h. à l'étuve, on constate une agglomération des plus nettes à $1/200$, très perceptible à $1/400$; le tube témoin a conservé son trouble homogène.

Une émulsion ainsi préparée fut mise à la glacière le 1^{er} décembre ; elle fut essayée le 20 janvier, c'est-à-dire au bout de presque 2 mois, et l'agglutination se montra très nette à $1/200$. Dans le tube ainsi conservé, les microbes s'étaient déposés au fond ; il suffisait d'agiter le tube pour avoir une émulsion homogène. L'expérience, reprise le 30 avril avec la même émulsion, donna encore le même résultat.

Enfin nous avons examiné comparativement deux émulsions, l'une dans l'eau physiologique, l'autre dans l'eau distillée, qui ne furent stérilisées par la chaleur à 60° qu'au bout de 24 h. : la première émulsion était agglutinée nettement à $1/200$, la seconde présentait seulement une agglutination faible à $1/100$, presque nulle à $1/200$ (il va sans dire que l'émulsion dans l'eau distillée était ramenée au taux physiologique avant de faire l'épreuve d'agglutination) ; les méningocoques se conservent en effet très bien pendant un certain temps dans l'eau physiologique, tandis

que l'eau distillée exerce rapidement sur eux une action nocive.

Précipitation. — A côté des agglutinines, un sérum antitoxique renferme d'autres substances, les précipitines, qui sont également spécifiques. Krause en 1897 observe qu'un sérum antityphique, en présence d'un extrait de bacille d'Eberth, donne un précipité. De même le sérum antiméningococcique précipite la toxine méningococcique (Bruckner et Christeanu, Dopfer et Koch). Pour observer cette réaction, on met dans des tubes une quantité constante (20, 50 gouttes par tube) de toxine méningococcique (1), et dans chaque tube on ajoute une quantité variable (1, 2, 4 gouttes, etc.) de sérum antiméningococcique ; on laisse les tubes pendant 24 h. à la température du laboratoire ; au bout de ce laps de temps on voit dans chaque tube un précipité dont l'abondance est proportionnelle à la quantité de sérum ajouté et au pouvoir de ce sérum : les tubes témoins (toxine sans sérum) sont restés limpides.

Mais, de même que le sérum antigonococcique agglutine souvent le méningocoque, souvent aussi il précipite l'extrait méningococcique. Ajoutons que le sérum antiméningococcique se montre également précipitant et agglutinant envers le gonocoque, et que nous nous expliquerons au chapitre suivant sur la spécificité de ces réactions.

Réaction de fixation. — Bordet et Gengou ont montré que dans un sérum antitoxique se trouvaient des substances plus rigoureusement spécifiques que les agglutinines et les précipitines, les sensibilisatrice (ou ambocepteurs) formées au cours de l'immunisation active, et dont le rôle

(1) Plus exactement et pour ne rien préjuger, extrait aqueux méningococcique ou autolysat.

est de fixer l'alexine non spécifique ou complément d'Ehrlich) sur l'antigène (toxine, corps microbiens). On peut les déceler de la façon suivante : ces sensibilisatrices sont thermostables, c'est-à-dire qu'elles résistent à une température de 56°, alors que l'alexine, thermolabile, est détruite à cette température ; par conséquent, un sérum antitoxique, chauffé à 56°, est devenu inactif bien qu'il ait conservé sa sensibilisatrice ; pour qu'il soit réactivé, il faudra lui ajouter l'alexine qui lui manque, une alexine quelconque puisque cette substance n'est pas spécifique. Pour faire la réaction de Bordet-Gengou, on dispose dans un même tube l'antigène (toxine ou émulsion microbienne), le sérum antitoxique chauffé (sensibilisatrice) et un sérum neuf quelconque, non chauffé, de cobaye par exemple (complément). Si la sensibilisatrice du sérum n'est pas spécifique pour l'antigène donné, elle ne fixera pas sur lui le complément, qui restera libre et pourra agir sur un système hémolytique inactivé (sérum hémolytique chauffé et hématies) que l'on ajoutera ultérieurement : l'hémolyse dans ce cas aura lieu ; si la sensibilisatrice est spécifique, elle fixera le complément sur l'antigène ; quand on ajoutera le second mélange, il n'y aura plus de complément, donc pas d'hémolyse.

Kolle et Wassermann, Krumbein et Schatiloff, Vannod, etc., ont essayé la réaction de Bordet-Gengou avec le sérum antiméningococcique. Cette réaction s'est toujours montrée positive.

Krumbein et Schatiloff qui opéraient avec un sérum polyvalent ont vu que la réaction se produisait toujours, non seulement avec les races de méningocoque qui avaient servi à la fabrication du sérum, mais encore avec les races hétérologues. Il arriva même, d'après ces auteurs, que des races de méningocoques qui n'avaient pas été

employées pour l'obtention du sérum, se sont montrées plus fortement influencées par le sérum que les races employées pour l'immunisation.

De plus, cette réaction est rigoureusement spécifique : elle indique la présence dans le sérum d'anti-corps spécifiques. Krumbein et Schatiloff, Vannod, ont répété l'expérience en employant tantôt du sérum antigonococcique sur un antigène méningocoque, tantôt du sérum antiméningococcique sur un antigène gonocoque : Dans les deux cas la réaction fut négative.

§ 4. — Action des agents physiques.

Le méningocoque est très sensible à la chaleur et à la dessiccation ; on ne peut pas le cultiver à une température supérieure à 43° ; déjà à 41° certaines races ne peuvent plus pousser. V. Lingelsheim a recherché quelle était la température mortelle pour des émulsions chauffées au bain-marie : la mort était produite par un chauffage de 2 minutes à 80°, de 5' à 70°, de 10' à 60°. Les basses températures n'exercent pas aussi rapidement leur influence nocive, mais elles sont mal tolérées par le méningocoque ; il ne pousse pas à une température inférieure à 25° ; entre 25 et 31° l'accroissement est chétif ; il ne commence réellement à se développer qu'au dessus de 31° ; une culture en train reste plus longtemps vivante à 37° qu'à la température du laboratoire ; les cultures conservées à 8 ou 10 perdent bientôt leur vitalité. V. Lingelsheim a étudié également l'action des basses températures sur le méningocoque : il a soumis à des froids de — 10° et 20° des suspensions de méningocoques qui étaient encore vivantes au bout de

2 heures ; le froid empêche donc le développement du méningocoque, mais ne le tue pas directement comme fait la chaleur. Cependant Flexner indique que le froid continu de la glacière est plus nuisible au méningocoque que les alternatives à l'étuve et au réfrigérateur ; une émulsion est tuée par un séjour de 5 jours au réfrigérateur à 2°, une autre émulsion reste vivante après 5 jours d'exposition alternative à l'étuve à 37° et au réfrigérateur.

Plus encore qu'au froid, le méningocoque est sensible à la dessiccation : une culture sur gélose ou gélose-ascite ne tarde pas à périr si le tube n'a pas été soigneusement capuchonné. Des recherches ont été faites en Allemagne pour évaluer approximativement sa résistance à la dessiccation : elle est faible. Exposé sur des matières poreuses, étoffes ou papier à filtre, le méningocoque perd sa vitalité en 6 heures à 37°, en 12 heures à la température du laboratoire. Il reste plus longtemps vivant s'il se trouve dans un milieu épais qui le protège partiellement contre la dessiccation, par exemple dans le pus ou le mucus nasal, mais il ne s'y conserve pas indéfiniment ; ceci est important au point de vue de l'épidémiologie. C'est cette influence nuisible de la dessiccation qui rend si difficile le transport au loin des pièces d'autopsie ou des exsudats, et qui fait que bien souvent l'ensemencement de ces matériaux est négatif ou décèle simplement des microbes d'association.

La lumière joue aussi un rôle nocif dans l'évolution du méningocoque : une exposition directe de 4 à 5 heures au soleil de l'été suffit pour stériliser une culture (V. Lingelsheim) ; Bettencourt et França ont vu au Portugal ce temps d'exposition réduit à 2 heures. La lumière diffuse a une action beaucoup moins manifeste.

§ 5. — Action des agents chimiques.

Le méningocoque, si sensible à la dessication et à la lumière, résiste également assez mal à l'action des antiseptiques. Flügge, de Breslau, a étudié l'influence qu'exercent sur lui la plupart des désinfectants ; il émulsionnait dans du bouillon une culture de 24 h. sur gélose-ascite, puis il ajoutait une quantité fixe de l'émulsion (généralement 5 gouttes) à 5 cmc. de la solution antiseptique ; après un certain temps de contact, il ensemençait le mélange dans du bouillon-ascite et reportait au bout de 24 h. sur gélose-ascite les cultures qui avaient poussé pour constater s'il ne s'y était pas mêlé d'impuretés. Les résultats obtenus par Flügge concordent avec ceux de Bettencourt et Franca ; le méningocoque résiste fort mal au contact intime avec les antiseptiques usuels ; les désinfectants employés étaient l'acide sulfurique à 1 %, la potasse à 1 %, l'eau de chaux officinale, l'eau oxygénée, le sublimé, le nitrate d'argent, l'argonine, le protargol, l'acide phénique, la créosote, le lysol, l'alcool à 70° et le menthol ; toutes ces substances entraînaient la mort du méningocoque après un temps de contact, variant entre 1 et 10 minutes (acide sulfurique, 2', sublimé, créosote, 1', alcool, 2', eau oxygénée à 1 %, 10', etc.). Flügge expérimente l'action du formol sur des cultures de méningocoques placées en différents points d'une chambre ; il emploie 5 gr. de formol par mc. pendant 3 h. 1/2 ; au bout de ce temps, tous les méningocoques étaient morts.

Nous avons recherché avec M. Dopter l'action d'un certain nombre de substances capables d'émettre des vapeurs antiseptiques, dans l'espoir de trouver une substance

qui pût être utilisée au point de vue clinique pour la désinfection des fosses nasales. Nous avons laissé de côté les substances qui n'agissent que par contact et qui ne peuvent pas être introduites dans les cavités nasales, telles que l'acide sulfurique, le sublimé, la potasse. Dans une première série d'expériences, nous avons recherché quelles sont les substances qui peuvent empêcher le méningocoque ensemencé de pousser sur gélose (nous nous adressions à des races qui, à la suite d'un grand nombre de repiquages, étaient parfaitement adaptées à la gélose ordinaire). Des tubes étaient ensemencés, et on y ajoutait quelques gouttes de ces substances à la place de l'eau de condensation préalablement retirée, en ayant soin de ne pas souiller la gélose elle-même ; dans ces conditions, nous avons pu facilement constater que l'essence d'*eucalyptus*, pure ou diluée à $1/2$ ou à $1/10$, les essences de *thym*, de *bergamote*, d'*origan*, de menthe, l'*éther*, le *xylol*, le *goménol* (1), l'*acide phénique* en solution dans l'alcool absolu, le *formol*, empêchent tout développement ultérieur de la culture.

Nous avons fait agir les mêmes substances sur des cultures de 24 heures ; après 24 heures de séjour à l'étuve, l'atmosphère des tubes étant saturée de vapeurs antiseptiques, tous les réensemencements pratiqués restaient stériles.

Au contraire, l'*alcool absolu*, l'*essence de jasmin*, l'*essence de santal*, le *thigénol*, l'*eau oxygénée*, l'*essence de Wintergrem* (salicylate de méthyl), le *créosote* n'avaient sur les cultures aucune influence empêchante ni même

(1) Le goménol, d'après Gabriel Bertrand, est une essence naturelle qui renferme : un thérébenthène, un citrène isomérique avec le thérébenthène, de l'eucalyptol dans la proportion des $2/3$ en poids, et du terpinol dans la proportion de 5 %. Il s'est montré antiseptique *in vitro* pour le bacille d'Eberth, le pyocyanique, le charbon, le staphylocoque doré et le bacille de Koch.

retardante ; au bout de 24 heures les tubes traités par ces substances présentaient des cultures abondantes.

Dans d'autres tubes, les antiseptiques furent mis, non plus au fond du tube, mais sur un bouchon d'ouate hydrophile disposé à l'orifice du tube ; les résultats furent identiques, sauf en ce qui concerne l'*alcool absolu* qui, dans ces conditions, empêchait la culture de pousser ; ce résultat en apparence contradictoire est peut-être dû à ce fait que l'alcool, au contact de l'O atmosphérique et d'une substance aussi finement divisée que les fibres du coton, se transformerait par oxydation en aldéhyde acétique, très antiseptique ; l'action empêchante des *essences* en solution alcoolique ne peut pas être attribuée à cette production d'aldéhyde puisque ces substances présentent au fond du tube le même pouvoir antiseptique, tandis que l'alcool, dans ces conditions où il émet seulement des vapeurs alcooliques, n'exerce aucune influence fâcheuse sur la culture. L'alcool phéniqué, imbibant le bouchon, ne paraît pas avoir d'action empêchante.

Dans une autre série d'expériences, nous avons employé des cultures en bouillon placées dans des tubes doubles de Pasteur ; dans l'un des tubes jumeaux, on mettait 1 cmc. de bouillonensemencé de méningocoque, et dans l'autre 1 cmc. de la solution antiseptique ; les tubes étaient scellés à la lampe et mis à l'étuve ; l'ensemencement fut pratiqué le 6 mai : les résultats au 10 mai sont consignés dans le tableau suivant :

Témoin.....	Trouble abondant.
Essence de lavande.. ..	Liquide clair.
— d'eucalyptus.....	Id.
— de bergamote.....	Id.
— de lavande	Id.

Essence de menthe.	Liquide clair.
— d'anis.	Id.
— d'origan.	Id.
— de jasmin.	Id.
— de thym.	Id.
— de romarin.	Id.
— de girofle.	Liquide trouble.
— de santal.	Id.
— de Wintergreen.	Liquide opalescent.
Goménol.	Liquide trouble.
Créosote.	Id.
Alcool absolu.	Liquide clair.

Les résultats exposés dans ce tableau concordent absolument, sauf en ce qui concerne le goménol, avec les résultats des expériences précédentes ; les mêmes substances qui agissent sur les cultures en gélose agissent sur les cultures en bouillon ; nous retrouvons ici l'action empêchante de l'alcool : peut-être se forme-t-il encore de l'aldéhyde, qui agit à doses infinitésimales. Ce sont bien, dans le cas des tubes Pasteur, uniquement les vapeurs antiseptiques qui agissent ; on ne peut pas invoquer ici le contact direct de l'antiseptique avec le milieu de culture. Parmi toutes les substances essayées, c'est l'essence d'eucalyptus qui a montré dans tous les cas l'action la plus énergique aux doses les plus faibles ; le goménol n'a pas d'action constante, puisqu'il n'agit pas dans les tubes Pasteur : sans doute, n'émet-il pas assez de vapeur. D'autres antiseptiques, comme la créosote et l'essence de Wintergreen, n'exercent aucune action sensible sur les cultures de méningocoque.

Nous avons ensuite recherché au bout de combien de temps les vapeurs d'eucalyptus entraînaient la mort du méningocoque. La mort n'est pas immédiate : dans les

conditions où nous nous sommes placés, elle ne se produit pas aussi vite qu'avec le procédé de Flügge. Nous avons employé la même technique que précédemment ; un tube renfermant une culture de 20 h. sur gélose était bouché par un tampon de ouate imbibé d'essence d'eucalyptus ; des réensemencements étaient pratiqués de 10 en 10 minutes ; les réensemencements faits au bout de 10, 20, 30 minutes donnèrent lieu à des cultures abondantes ; au bout d'une heure, il ne poussait plus que quelques colonies éparses ; la grande masse de la culture était tuée ; dans un autre tube où l'eucalyptus avait été mis au fond du tube, les réensemencements pratiqués au bout d'une demi-heure restaient stériles.

Dans ces dernières années, les auteurs allemands ont préconisé comme antiseptique et antitoxique, une substance albuminoïde, la *pyocyanase* qui se produit dans les vieilles cultures de bacille pyocyanique ; les uns emploient une pyocyanase pure, la pyocyanase immun-protéidine ; d'autres (Michsan) obtiennent leur pyocyanase en filtrant sur bougie Berkefeld une culture de trois semaines et en réduisant dans le vide le liquide filtré jusqu'au dixième du volume primitif. Raubitschek et Rüss ont étudié *in vitro* l'action de cette substance sur la bactériidie charbonneuse ; une solution de pyocyanase à 1/10, après un contact de 4 h., empêchait tout développement ultérieur de la bactériidie ; la dilution à 1/100 exerçait dans les mêmes conditions une action empêchante manifeste ; la pyocyanase chauffée 1 h. à 70° conserve son pouvoir antiseptique ; les extraits éthérés, chloroformés, benzolés de pyocyanase sont également antiseptiques *in vitro*. Emmerich et Trommsdorf ont étudié l'action de la pyocyanase sur le streptocoque : des lapins préparés par des injections préventives de pyocya-

nase supportent impunément 10 doses mortelles de streptocoque ; Escherich, Emmerich, Pfaundler, Ziecker ont employé la pyocyanase dans le traitement de la grippe, de la diphtérie, de la méningite cérébro-spinale et disent avoir obtenu des résultats favorables ; Michsan voit sous l'influence des pulvérisations de pyocyanase, les fausses membranes diphtériques disparaître avec une rapidité étonnante ; les cobayes qui reçoivent des bacilles diphtériques et de la pyocyanase ne sont pas infectés. Kren a fait avec succès des injections sous-cutanées de pyocyanase dans des cas de maladies cutanées (érysipèles, dermatoses, dermatites, etc.). Enfin Ludwig Jehle qui avait étudié *in vitro* le pouvoir empêchant de la pyocyanase sur le méningocoque, pratiqua la désinfection des fosses nasales par la pyocyanase dans une épidémie grippale à micrococcus catarrhalis, et constata au bout de 24 h. la disparition du catarrhalis.

Nous avons recherché *in vitro* le pouvoir antiseptique de la pyocyanase sur le méningocoque en employant une vieille culture filtrée ; il est certain que cette substance complexe, où la pyocyanase était diluée dans une grande quantité de bouillon, devait être moins active que la pyocyanase des Allemands.

En ensemençant du méningocoque dans des tubes de bouillon contenant respectivement 2 gouttes, 5 gouttes et 1 cmc. de pyocyanase, nous n'avons obtenu de culture que dans le premier tube, ce qui dénote un pouvoir inhibiteur assez important. L'incorporation de 1 cmc. de pyocyanase à un tube de gélose a peut-être légèrement retardé, mais n'a pas empêché le développement du méningocoque ; ici le contact entre l'antiseptique et la culture est moins intime qu'en milieu liquide. L'action antiseptique de la pyocyanase

sur les microbes n'est pas instantanée : nous avons préparé deux émulsions épaisses de méningocoque dans la pyocyanase : ces émulsions furent centrifugées, la première au bout de 3 heures, la seconde au bout d'une demi-heure, la pyocyanase fut soigneusement retirée et le culot microbien ensemencé en bouillon ; la première émulsion ne donna pas de culture, tandis que les méningocoques qui n'avaient été en contact avec la pyocyanase que pendant une demi-heure poussèrent normalement ; l'action antiseptique demande donc un certain temps pour se produire ; c'est d'ailleurs ce qu'avaient vu Raubitschek et Rüß qui, dans des conditions analogues, pratiquaient les réensemencements au bout de 4 h. de contact.

§ 6. — **Toxines.**

Dans les cas aigus de méningite cérébro-spinale, l'allure de la maladie est plutôt celle d'une intoxication que d'une septicémie, d'où est venue l'idée d'un poison soluble sécrété par le méningocoque. V. Lingelsheim et Leuchs ont filtré sur bougie Berkefeld des cultures en bouillon de 3 semaines et ont injecté le produit de filtration à des cobayes et à des souris : les souris étaient tuées en vingt-quatre heures à la suite d'une injection sous-cutanée de 1 cent. cube. Nous verrons plus loin que le véritable poison du méningocoque est une endotoxine et non pas une exotoxine ; la brusque destruction dans l'organisme de l'homme ou des animaux d'une grande quantité de méningocoques détermine des accidents toxiques aigus qui sont dus à la mise en liberté de cette endotoxine. Cette endotoxine, obtenue selon des procédés spéciaux, sert à la fabrication des sérums thérapeutiques.

§ 7. — Autolyse du méningocoque.

Si le méningocoque ne vit pas longtemps dans les milieux de culture, c'est peut-être que ces milieux sont promptement épuisés, c'est peut-être aussi que le méningocoque sécrète des substances qui lui sont directement nuisibles, ou que la vie du méningocoque est naturellement courte et qu'il franchit rapidement les phases de son évolution. Flexner a institué à ce sujet un certain nombre d'expériences délicates que nous allons rappeler brièvement. Les recherches de Flexner tendent à démontrer que le méningocoque sécrète des produits solubles qui lui sont nuisibles et qui, en s'accumulant dans les milieux de culture, rendent bientôt ceux-ci inaptes à la multiplication des germes. Nous retrouvons ici la théorie des géloses vaccinées, bien que l'on s'accorde aujourd'hui à reconnaître qu'il s'agit en général plutôt d'un affaiblissement du milieu en substances nutritives que d'une vaccination au sens exact du mot (Remlinger).

Flexner montre que des méningocoques, en suspension dans l'eau salée à 8 0/00 (milieu légèrement hypertonique) se détruisent d'autant plus vite que la suspension est plus épaisse ; dans une suspension lactescente la destruction des cocci est presque complète au bout de 24 heures ; si la suspension est diluée avec de l'eau physiologique, plus la dilution est forte, meilleure est la conservation des cocci. Il doit donc se produire dans ces suspensions une substance qui agit d'autant plus qu'elle se trouve à un degré de concentration plus élevé ; Flexner la considère comme une diastase, une enzyme intra-cellulaire qui est un dissolvant pour les cocci morts et, à un certain degré de concentration, un poison pour les microbes vivants. L'addition de

quelques gouttes de toluol aux suspensions de méningocoque augmente la rapidité de la destruction des cocci. Certaines substances, au contraire, qui inhibent l'activité diastatique cellulaire, comme le cyanure de potassium, tuent les microbes, mais en même temps empêchent leur désintégration par les produits solubles ; même l'addition de toluol aux suspensions de méningocoque traitées par le cyanure de potassium se montre incapable de déterminer cette destruction. La chaleur produit les mêmes résultats : un chauffage à 60° tue les diplocoques sans altérer la diastase et la désintégration a lieu ; elle ne se produit plus si un chauffage à 65° ou 70°, en même temps qu'il tuait les méningocoques, a atteint la diastase. Cette diastase n'est pas seulement nuisible pour le méningocoque ; Flexner a montré qu'elle provoquait la destruction plus ou moins rapide de divers autres microbes, coli-bacilles et bacilles d'Eberth, charbon, pyocyanique, staphylocoque, catarhalis, etc., en suspension dans l'eau salée ; les solutions autolytiques, chauffées à 70°, voient également baisser leur action destructive envers ces diverses bactéries.

§ 8. — **Pouvoir pathogène.**

Le méningocoque est doué d'un pouvoir pathogène assez faible pour les animaux de laboratoire ; Weichselbaum l'avait déjà indiqué au moment de sa découverte, et depuis lors tous les expérimentateurs ont signalé la faiblesse et l'inconstance de ce pouvoir pathogène (Kolle et Wassermann, Jøger, Kutscher, Bettencourt et França, Flexner, etc.) L'injection sous-cutanée, même de fortes doses, reste sans résultat, mais on peut toujours tuer avec certitude des

souris et des cobayes quand on leur inocule dans le péritoine des doses assez élevées ; mais dans ces conditions il y a plutôt intoxication par le poison microbien qu'infection au sens propre du mot.

Les cultures récemment isolées de l'organisme sont plus virulentes que les cultures qui ont vieilli dans les laboratoires et qui ont passé un grand nombre de fois sur les milieux artificiels ; la virulence baisse peu à peu, parfois rapidement, parfois même brusquement ; elle peut réparaître après une série de passages sur les animaux, mais cette réapparition elle-même est inconstante : Flexner a observé une race de méningocoques qui avait pendant très longtemps conservé intacte sa virulence mais qui, après l'avoir perdue, ne put pas la récupérer par des passages sur les animaux sensibles.

Les animaux sont en général si rétractaires qu'il faut injecter de fortes doses pour obtenir la mort à coup sûr. Les animaux les plus sensibles (encore ne le sont-ils guère), sont la souris (Bettencourt et França) et surtout les jeunes cobayes de 200-250 gr. (Kolle et Wassermann, Kutscher, Flexner, V. Lingelsheim et Leuchs) ; les lapins et les chèvres sont beaucoup moins sensibles. Selon Kutscher, la dose mortelle serait parfois de 1 à 3 öse pour les jeunes cobayes ; mais il arrive qu'une même race se montre un jour virulente à une très faible dose, et quelques jours plus tard incapable de causer la mort à des doses 10 fois plus fortes. Ici intervient non seulement la virulence propre du méningocoque, sujette à variations, mais encore la résistance individuelle de l'animal, qui peut varier considérablement d'un sujet à l'autre.

L'inoculation d'une certaine quantité de culture dans le péritoine du cobaye détermine d'abord un assez fort abais-

sement de la température (Flexner) ; l'animal paraît souffrant, son poil se hérissé (à condition que la dose soit assez forte), les muscles abdominaux sont durs et tendus, le ventre est gonflé par le météorisme intestinal ; on trouve à l'autopsie, quand la mort est survenue en moins de 18 h., un exsudat peu abondant et pauvre en leucocytes ; si la mort s'est produite en 24 ou 36 h., l'exsudat est plus abondant ; il est épais, concret, réparti surtout sur la face antérieure du foie, reliant parfois entre elles les anses intestinales météorisées ; la séreuse péritonéale est rouge et les vaisseaux injectés, la rate est légèrement congestionnée et augmentée de volume ; le péritoine renferme un liquide citrin, parfois louche, plus ou moins abondant ; les préparations du pus montrent des leucocytes renfermant des diplocoques souvent en voie de dégénérescence (Flexner, v. Lingelsheim et Leuchs, Kolle et Wasserman, et nous-même). D'après Kolle et Wassermann, l'infection reste locale et ne se généralise pas en dehors du péritoine ; von Lingelsheim et Leuchs ont trouvé au contraire le méningocoque dans le sang. Si la survie de l'animal inoculé a dépassé 5 ou 6 jours, on ne trouve plus à l'autopsie d'exsudat péritonéal.

L'inoculation intraspinale chez les cobayes et les lapins est toujours négative (Weichselbaum, v. Lingelsheim et Leuchs, etc.) ; on ne peut pas déterminer chez ces animaux de maladie analogue à la méningite cérébro-spinale de l'homme.

L'expérimentation sur les singes a donné à certains auteurs des résultats beaucoup plus intéressants. Les inoculations intraspinales faites par Bettencourt et França, Kolle et Wassermann sur des guenons sont restées sans résultats ; mais v. Lingelsheim et Leuchs ont produit chez

des singes une maladie qui présentait le tableau anatomique et clinique de la méningite humaine. Flexner a poursuivi ses recherches sur des singes américains (cebus, macacus rhesus, macacus nemestrinus) ; dans un grand nombre de cas, l'injection, en une fois, d'une dose massive de méningocoque à l'intérieur du canal spinal amène la mort dans la nuit qui suit l'inoculation : l'autopsie dénote une congestion intense de l'encéphale et des méninges, des hémorragies ponctiformes de l'arachnoïde, un exsudat concret, riche en leucocytes à la base du cerveau, souvent du liquide trouble dans les ventricules ; les leucocytes renferment des méningocoques intacts ou en voie de dégénérescence ; très souvent, les ensemencements décèlent du méningocoque dans l'exsudat et le sang. Flexner insiste sur la grande quantité de leucocytes renfermant des diplocoques qui se trouvent au niveau des lobes olfactifs et s'étendent dans la dure-mère infiltrée ; sur des préparations de la dure-mère et de l'ethmoïde, on voit les leucocytes entourer les lobes olfactifs et pousser le long des prolongements de la méninge épaissie ; Flexner y attache une grande importance à cause du passage possible à travers l'ethmoïde, d'autant plus que les espaces lymphatiques de la muqueuse nasale sont en communication avec les espaces lymphatiques qui entourent les nerfs olfactifs : les lymphatiques de la muqueuse nasale peuvent être injectés par la cavité crânienne (Schwalbe, Key, Retzius). Du reste Flexner a trouvé des méningocoques dans le mucus nasal de certains de ses singes, mais il n'a pu réussir à les cultiver.

Dans d'autres expériences, au lieu d'injecter une dose massive rapidement mortelle, Flexner injecte des doses plus faibles et successives de façon à avoir une survie prolongée et à déterminer une maladie chronique capable de

durer plusieurs semaines ; dans ces conditions, l'autopsie montre des lésions aiguës et des lésions chroniques ; on trouve comme dans les cas aigus un exsudat abondant riche en méningocoque ; la dure-mère vertébrale est profondément infiltrée, les ventricules et le canal épendymaire sont dilatés ; quand l'exsudat a obstrué le trou de Magendie, il se développe une véritable hydrocéphalie comme dans les cas chroniques de l'homme ; on retrouve dans le mucus nasal des leucocytes contenant des méningocoques. En somme les expériences de Flexner ont réalisé chez certains singes inférieurs un tableau anatomique tout à fait comparable à celui de la méningite humaine.

Voyant que les inoculations au cobaye ont toujours donné des résultats inconstants, nous avons recherché s'il n'existait pas de circonstances adjuvantes permettant d'obtenir plus de constance dans les résultats ; nous avons essayé d'augmenter la réceptivité de l'animal en annihilant ou en diminuant la défense phagocytaire de l'organisme ; malheureusement, ici non plus nous n'avons pu obtenir de résultats constants ; et si dans certains cas nos procédés semblaient avoir augmenté de façon notable la réceptivité de l'animal, d'autres résultats contradictoires venaient infirmer les précédents. Les doses de méningocoque employées étaient de 6, 4, 2 et 1 öse, émulsionnées dans 1 c. c. d'eau physiologique et injectées dans le péritoine ; les doses de 6 öse et 4 öse produisaient (dans une expérience préliminaire) la mort en 6 jours, celles de 2 et 1 öse en 9 jours ; à l'autopsie on ne trouvait pas d'exsudat, ce qui est la règle quand la mort a été tardive.

Le *froid* fut le premier facteur utilisé pour diminuer la défense phagocytaire ; on savait, depuis les expériences désormais classiques de Pasteur, que le froid diminue la

résistance de l'organisme ; Ciuca avait tué des souris refroidies en leur inoculant 1/4 c. c. d'une culture de tétanos chauffée 1 h. à 80°, dose inoffensive pour les témoins ; il avait tué de même des cobayes refroidis en leur inoculant une dose non mortelle de streptocoque. Nous avons donc placé des cobayes à la glacière avant ou après l'inoculation, pendant des laps de temps variant entre 1 h. et 4 h. ; d'une façon générale, les cobayes ainsi soumis au froid mouraient le lendemain de l'inoculation, donc beaucoup plus vite que dans l'expérience précédente ; mais il ne faudrait pas tirer de ce fait des conclusions trop hâtives, car il arrivait parfois que les témoins (non refroidis) périssaient aussi vite ; à l'autopsie on trouvait les lésions habituelles, plus nettes quand la mort s'était produite au bout de 24 h. ; tantôt les leucocytes renfermaient des cocci plus ou moins dégénérés, tantôt il était impossible de découvrir à leur intérieur le moindre débris microbien. Il semble donc que si le froid a une action défavorable sur la résistance de l'organisme, cette action n'est pas assez intense ni assez constante pour nous permettre de déterminer la dose minima mortelle.

Dans d'autres expériences nous avons recherché l'action favorisante d'un microbe associé. On sait en effet que l'injection de spores tétaniques sans toxine ne détermine aucun accident général ou local ; tandis que le tétanos ne tarde pas à se déclarer si à ces spores est associé un microbe inoffensif par lui-même. Dans l'espoir d'obtenir des résultats comparables, nous avons injecté le méningocoque associé au micrococcus prodigiosus ; nous employons les mêmes doses de méningocoque que précédemment mélangées à une quantité fixe (2 öse) de prodigiosus. Ici encore les résultats furent inconstants ; néanmoins la mort fut plusieurs fois obtenue avec des doses faibles (2 öse) de

méningocoque qui, dans les expériences précédentes et sur les témoins s'étaient montrées inoffensives ou n'avaient produit la mort qu'au bout d'une quinzaine de jours par cachexie ; les cobayes employés étaient cependant plus gros (300 gr. au lieu de 200). Les préparations montraient de nombreux diplocoques extracellulaires, quelques-uns intracellulaires ; on voyait dans certains cas des polynucléaires vacuolaires, dégénérés, ne renfermant pas de cocci à leur intérieur. Il est intéressant de noter que l'ensemencement du sang, qui en aucun cas n'avait décelé le méningocoque, donna naissance deux fois à des colonies de prodigiosus : la présence du méningocoque aurait-elle favorisé la production d'une septicémie à prodigiosus ? en ce cas, c'est le méningocoque qui aurait été le microbe favorisant, et non pas le prodigiosus.

Enfin l'injection d'une solution à 1/15 d'acide lactique (substance leucotoxique) ne nous a pas fourni de résultats plus favorables ; nous observions toujours la même irrégularité quant à la dose mortelle. Nous pouvons seulement faire remarquer que tous les procédés ci-dessus énumérés nous ont permis d'obtenir la mort des animaux avec des doses plus faibles ; mais il n'y avait aucune constance et il nous fut impossible d'établir la dose minima mortelle. Notons aussi que nous employions une culture de laboratoire, et non une culture récemment isolée. En résumé, nous avons obtenu des résultats analogues à ceux des autres expérimentateurs, remarquables par leur inconstance, et nous pensons que la mort est due plutôt à l'influence nocive des poisons mis en liberté par la destruction des corps microbiens (cocci dégénérés dans les préparations), qu'à une véritable infection.

§ 9. — Le méningocoque dans l'organisme.

Nous avons parcouru rapidement les principales phases de la découverte du méningocoque et étudié les réactions de ce microbe ; aujourd'hui, après plusieurs années de lutte, l'opinion quasi-unanime des bactériologistes reconnaît le méningocoque de Weichselbaum comme l'agent spécifique de la méningite cérébro-spinale. Mais ce microbe que nous sommes maintenant accoutumés à regarder comme la cause de la méningite, dans quelles conditions se rencontre-t-il dans le milieu extérieur ? Comment passe-t-il du milieu extérieur dans l'organisme humain ? comment se fait la transmission de la maladie ? et comment peut-on expliquer la localisation si particulière, si spécifique de ce microbe au niveau des méninges ? Ce sont là autant de questions capitales dans l'histoire de notre microbe, dont les unes ne sont pas encore parfaitement élucidées, et dont les autres n'ont reçu de réponse satisfaisante que dans ces dernières années.

Nous verrons en étudiant l'épidémiologie dans quelles conditions le méningocoque se trouve dans le milieu extérieur et comment il se transmet d'homme à homme. Pour le moment, ayant exposé les caractères biologiques de ce microbe, nous nous occuperons de sa présence dans l'organisme.

Le lieu d'élection est la méninge cérébro-spinale ; dans les autopsies, on trouve très généralement le méningocoque dans l'exsudat purulent qui entoure la moelle et s'accumule à la base du cerveau ; sa présence est constante, quand les cas ne sont pas trop anciens, quand l'autopsie est faite le plus tôt possible après la mort et que l'examen bactériolo-

gique est pratiqué sur le champ. Il peut arriver en effet que dans les cas un peu anciens le méningocoque ait disparu par phagocytose et ne puisse plus être décelé dans l'exsudat, ou même qu'il ait été remplacé par des microbes d'infection secondaire (*diplococcus crassus*, streptocoque, staphylocoque, etc.) dont la présence constitue souvent une complication redoutable. De même, si l'autopsie a été pratiquée tardivement, le méningocoque, très sensible à toutes les influences nocives, aura pu également disparaître; enfin, si les pièces sont expédiées au loin pour être examinées dans des laboratoires, il peut arriver que le méningocoque, soumis à la dessiccation, ait perdu sa vitalité et ne puisse plus être décelé par la culture. C'est ainsi qu'Albrecht et Ghon le rencontrent 26 fois sur 34 pièces d'autopsie, que Councilmann, Mallory et Wright ont des résultats positifs 35 fois sur 35, tandis que V. Lingelsheim, étudiant des matériaux qui lui étaient envoyés de divers points de Silésie, n'obtenait que 23 cas positifs sur 101 examinés, soit 22, 7 %, et 13, 3 % de résultats positifs pour les pièces qui lui parvenaient de la ville la plus éloignée. Enfin, les conditions qui sont défavorables au méningocoque ne le sont pas pour les autres microbes associés et surajoutés et ceux-ci peuvent pulluler tandis que le méningocoque disparaît.

Le méningocoque se rencontre également en grande abondance dans le liquide céphalo-rachidien; nous verrons plus tard que seul l'examen de ce liquide permet de poser le diagnostic exact de la méningite quand on a découvert un diplocoque Gram négatif qui répond affirmativement à toutes les réactions biologiques du méningocoque. Councilmann, Mallory et Wright l'ont rencontré dans le liquide lombaire de 58 malades, Faber, 27 fois sur 31, Betten-

court et França, 271 fois, Cochez et Lemaire, 39 fois sur 44, Schottmüller, 43 fois sur 49 ; V. Lingelsheim, étudiant 308 cas, le trouve 198 fois, dont 180 en culture pure. Dans le liquide céphalo-rachidien, le méningocoque est généralement intracellulaire ; mais on le rencontre souvent aussi en liberté.

La méningite cérébro-spinale est souvent accompagnée, au moins au début, d'une angine ou rhino-pharyngite plus ou moins violente, avec rougeur et tuméfaction de la muqueuse et des lymphatiques. Si l'on examine les sécrétions rhino-pharyngées de ces malades, on y rencontre très fréquemment le microbe spécifique. Il est évident que ces recherches ne sont pas toujours positives, car ici, plus facilement encore que dans l'exsudat méningé, le méningocoque est phagocyté et disparaît, remplacé par les autres microbes qui pullulent dans les fosses nasales. Albrecht et Ghon ont été les premiers à attirer l'attention sur ces angines spécifiques accompagnant la méningite ; Rautenberg, Lord, Kiefer, Collins, Jacobitz, Horcicka, etc., ont trouvé le méningocoque dans des préparations colorées de mucus nasal ; Flügge le décèle par la culture 4 fois sur 44, V. Lingelsheim 182 fois sur 787. Le fait est si fréquent que l'examen systématique du mucus nasal doit toujours accompagner l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Si les voies respiratoires supérieures peuvent à juste titre être considérées comme la porte d'entrée du méningocoque, on n'est pas encore fixé de façon absolue sur la voie que suit l'agent pathogène pour envahir les séreuses méningées. Etant donnée la proximité de la cavité crânienne et des fosses nasales qui ne sont séparées que par la lame criblée de l'ethmoïde et les sinus, on a pensé tout d'abord à la possibilité d'un passage direct à travers cette lame criblée,

les méningocoques cheminant par les lymphatiques qui accompagnent les filets du nerf olfactif. Flexner, ayant réussi à déterminer une méningite typique chez un singe par le moyen d'inoculations intraspinales, peut suivre le méningocoque jusque dans les gaines lymphatiques du nerf olfactif. Chez l'homme, le méningocoque peut-il effectuer la marche inverse, et passer des fosses nasales dans les méninges ? (1) C'est ce que les autopsies n'ont jamais pu démontrer de façon péremptoire. Mackenzie et Martin ont scié dans le sens sagittal un grand nombre de crânes de méningitiques pour examiner l'éthmoïde et les sinus, sans pouvoir y déceler jamais la présence de méningocoques. Il est probable que si le méningocoque peut atteindre directement l'encéphale par cette voie, le fait ne doit pas être fréquent et doit sans doute se produire à la suite d'un traumatisme favorisant, le traumatisme ayant quelquefois été indiqué comme cause déterminante de la méningite.

Restent la voie lymphatique et la voie sanguine. Les méningocoques sont englobés dans le rhino-pharynx par les leucocytes qui les détruisent ; mais ces globules bourrés de microbes rentrent à l'intérieur des lymphatiques et par là les méningocoques, s'ils sont vainqueurs dans leur lutte contre les phagocytes, peuvent envahir facilement le torrent circulatoire. La présence de méningocoque dans le sang a été reconnue par de nombreux observateurs ; on l'a toujours rencontré à l'intérieur des cellules, jamais libre. Cochez et Lemaire (1901) isolent 2 fois du sang le méningocoque typique ; Salomon (1902) décrit une septicémie d'où le méningocoque fut isolé en culture pure et dans laquelle les

(1) Chez les nouveau-nés (Cunéo et André) il y a des communications lymphatiques directes entre les méninges et le naso-pharynx ; ces voies lymphatiques s'oblitérent plus tard ; peut-être dans certains cas persistent-elles à un âge plus avancé et créent-elles une prédisposition à l'infection méningée d'origine nasale.

symptômes méningés n'apparurent que tardivement. Le méningocoque fut encore trouvé dans le sang par une foule d'autres auteurs, Simon, Symmers et Wilson, David, Andrewes, Birnie et Smith, Jacobitz, Martini et Röhde (1), Lenhartz, Curtius (2), Bettencourt et França, Schottmuller (3), V. Drigalski, etc. Seul le cas rapporté par Andrewes est sujet à caution, car le microbe, agent d'une septicémie foudroyante, qu'il retira du sang, ne présente guère les caractères culturels et biologiques du méningocoque, en particulier au sujet de la fermentation des sucres. Mais les autres observations semblent se rapporter à des méningocoques authentiques.

Dans l'observation de Martini et Röhde, la septicémie précède la méningite : le méningocoque est d'abord décelé par l'hémoculture, puis les symptômes méningés s'installent et le méningocoque est trouvé dans le liquide céphalo-rachidien. Lenhartz trouve du méningocoque dans le pus d'une arthrite de la main chez un enfant : il n'y a pas encore de symptômes méningés et la ponction lombaire n'indique aucun microbe ; quelques jours plus tard, les symptômes de méningite apparaissent et la ponction lombaire donne du méningocoque.

Warfield et Walker trouvent du méningocoque dans le sang d'un malade atteint d'endocardite infectieuse mortelle ; de même Schottmuller ; les malades n'avaient aucun signe de méningite. Follet et Sacquépée (4) rapportent deux observations de méningitiques dans le sang desquels ils trouvèrent le méningocoque ; dans l'un de ces cas le méningoco-

(1) MARTINI et RÖHDE. *Berl. klin. Woch.*, 1905, n° 32.

(2) CURTIUS. *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 45.

(3) SCHOTTMULLER. *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 34-36.

(4) FOLLET et SACQUÉPÉE. *Presse médicale*, 20 janvier 1906.

que n'existait pas ou n'existait plus dans le liquide céphalo-rachidien. Elser, au cours d'une épidémie de méningite cérébro-spinale à New-York, trouva 10 fois le méningocoque par l'hémoculture. Loiseleur (1) rencontre le méningocoque dans le sang en même temps que dans le liquide céphalo-rachidien d'un méningitique. Gradwohl (2) le retrouve dans les méninges d'un fœtus dont la mère avait succombé à la méningite cérébro-spinale ; la mère présentait du méningocoque dans les méninges et le pus d'une otite suppurée.

Weichselbaum et Ghon l'ont rencontré dans des végétations d'endocardite, V. Drigalski l'isola de vésicules d'herpès. Jacobitz (3), pendant une épidémie de méningite cérébro-spinale qui sévissait sur un régiment de chasseurs à Colmar (1906), nota la présence de complications broncho-pulmonaires à méningocoques ; à côté de ces pneumonies survenant comme complications de méningites, il y avait des cas de pneumonies et de bronchites simples dont l'agent pathogène était également le méningocoque. Bien qu'on puisse dans ce cas admettre la propagation directe du méningocoque des voies respiratoires supérieures au poumon, il est plus probable qu'ici encore la contamination du poumon s'est effectuée par la voie sanguine.

Dans d'autres cas, on retira du méningocoque en cultures pures du péricarde, de la plèvre, de la rate ; on le trouva une fois dans l'urine d'un malade qui guérit.

Comme localisation peu fréquente du méningocoque, on peut encore citer l'œil ; dans quelques cas on a décrit une suppuration oculaire (hypopyon, irido-choroïdite) accom-

(1) LOISELEUR. Thèse de Paris, 1906.

(2) Cité dans LOISELEUR.

(3) JACOBITZ. *Zeitsch. f. Hyg.*, 2-9 avril 1907.

pagnant la méningite, et dans le pus on retrouvait le microbe spécifique à l'intérieur des globules blancs ; on put l'isoler en culture pure (Duval).

Pourrait-on invoquer, au moins dans certains cas, l'origine intestinale de la septicémie méningococcique qui précède toujours la localisation secondaire sur les méninges ? Quelques faits semblent plaider en faveur de cette hypothèse, mais n'ont pas reçu de confirmation expérimentale. On sait d'une part que des lésions intestinales se rencontrent fréquemment dans les autopsies de malades ayant succombé à la méningite épidémique ; on note de l'hyperhémie de la muqueuse avec hypertrophie des follicules clos et des plaques de Peyer, parfois des hémorragies et de petites ulcérations. D'un autre côté, James Wilson, suggéra par une voie détournée l'hypothèse de l'infection intestinale. Le streptocoque, nous l'avons vu, est capable de déterminer des méningites qui ne diffèrent pas cliniquement des méningites à méningocoques ; or, dans 5 cas mortels de méningite à streptocoques, Wilson démontra 3 fois la présence d'un streptocoque dont l'origine était intestinale (strept. *fœcalis*) ; ce streptocoque avait sans doute envahi l'organisme à partir du tube digestif : le méningocoque dégluti avec le mucus rhino-pharyngé, pourrait peut-être suivre une voie analogue.

Mais un autre fait s'oppose à cette conception : les lésions abdominales ci-dessus mentionnées ont été observées par Stuart Mac Donald chez un singe dans le canal spinal duquel il avait inoculé 14 gouttes de liquide céphalo-rachidien retiré par ponction d'un cas aigu ; dans ce cas l'origine intestinale de l'infection ne pouvait être invoquée, et cependant les lésions typiques de la muqueuse intestinale avaient été reconnues. Cette expérience nous

montre qu'il serait peut-être imprudent de faire état des lésions intestinales pour invoquer une origine digestive de la maladie ; toutefois, il serait également téméraire d'affirmer que le méningocoque ne peut en aucun cas franchir la barrière intestinale.

Quoi qu'il en soit, le méningocoque, quand il a pénétré dans le sang, n'y reste pas longtemps ; il se localise rapidement comme le gonocoque au niveau des séreuses, mais tandis que ce dernier s'arrête de préférence au niveau des séreuses articulaires ou endo-péricardiques, le méningocoque n'y cultive que rarement et va presque immédiatement se fixer en son lieu d'élection, les méninges cérébro-spinales. Pourquoi le méningocoque se localise-t-il de préférence dans les méninges ? C'est probablement qu'il y rencontre des conditions favorisantes qui lui font défaut ailleurs.

Remarquons tout d'abord, d'après les auteurs anglais, que le sérum sanguin agglutine le méningocoque dès les premiers jours de la maladie, ce qui indique la présence de substances spécifiques, alors que le liquide céphalo-rachidien ne se montre agglutinant à aucune époque de la maladie. Mackenzie et Martin sont partis de cette observation pour démontrer que le sang humain, même normal, constituait un milieu défavorable pour le méningocoque : en arrosant des surfaces de gélose inclinée avec du sérum humain, ils constatèrent que le sérum d'homme normal retardait, et que le sérum de méningitique arrêta le développement des cultures ; ces mêmes sérums chauffés se montraient au contraire inactifs ; ces sérums inactivés par le chauffage pouvaient être réactivés par l'addition d'un peu de sérum frais ; le liquide céphalo-rachidien, dans les mêmes conditions, n'exerce sur les cultures aucune action

inhibitrice. Enfin, les mêmes auteurs, par la méthode de déviation du complément, ont démontré l'existence d'anticorps spécifique dans le sérum sanguin des malades et des convalescents, et n'ont pu en déceler dans le liquide céphalo-rachidien.

Si ces recherches sont exactes, elles pourraient peut-être, d'après ces auteurs, nous donner la clé de cette affinité si particulière du méningocoque pour les méninges ; il quitterait le sang où la formation rapide des anticorps ne lui permettrait plus de se multiplier, pour aller cultiver dans un liquide où ces influences nocives ne peuvent plus se faire sentir. Mais dans certains cas la septicémie peut suivre la méningite et non la précéder.

CHAPITRE III

MÉNINGOCOQUE ET GONOCOQUE

§ 1^{er}. — Caractères communs à ces deux germes.

Le méningocoque et le gonocoque présentent entre eux la plus grande similitude ; Weichselbaum avait insisté sur cette ressemblance, de même Marchiafava et Celli : une préparation colorée de pus méningococcique ressemble à s'y méprendre à une préparation de pus gonococcique. Les caractères communs à ces deux microbes sont à première vue beaucoup plus saisissants que leurs caractères différentiels. Tous deux sont des diplocoques, et leurs grains affectent une forme particulière qui les éloigne des autres microcoques : si les méningocoques ressemblent à des grains de café, tandis que le gonocoque rappellerait plutôt l'aspect du haricot, c'est là une différence bien légère et peu caractéristique ; ni l'un ni l'autre ne présentent jamais l'aspect de chaînettes, même dans les milieux liquides ; tous deux sont intracellulaires (il est vrai que cette condition est loin de leur être spéciale, et que d'autres microbes, streptocoques ou staphylocoques, peuvent se rencontrer à l'intérieur des leucocytes) ; tous deux sont décolorés par la méthode de Gram ; tous deux meurent à la température ordinaire ; tous deux poussent mal dans les milieux usuels et prospèrent dans les milieux additionnés de sang humain ou de liquide d'ascite ; tous deux, ordinairement localisés en un point

particulier de l'organisme (urèthre ou méninges) sont capables de déterminer des septicémies : le méningocoque a souvent été rencontré dans le sang, dans des végétations d'endocardite, dans des arthrites ; de même le gonocoque se trouve dans le sang, engendre des arthrites, des endocardites, des péricardites. Le méningocoque et le gonocoque, enfin, peuvent être agglutinés tous deux par les mêmes sérums spécifiques : le sérum antiméningococcique agglutine le méningocoque et le gonocoque ; le sérum antigonococcique agglutine le gonocoque et le méningocoque ; nous avons même pu observer le fait curieux d'un gonocoque authentique qui était agglutiné seulement à 1/50 par un sérum antigonococcique de Berne et à 1/200 par un sérum antiméningococcique de Berlin.

Les caractères de culture permettent de déceler quelques légères différences : les colonies de gonocoque sont petites, ponctiformes, transparentes, grisâtres, à bords sinueux ; elles atteignent au bout de quelques jours le volume d'une tête d'épingle ; elles s'émulsionnent moins facilement dans les liquides que les colonies de méningocoque ; nous avons vu que celles-ci sont plus volumineuses, surélevées, et s'émulsionnent avec la plus grande facilité. Les cultures de gonocoque en bouillon forment un dépôt plus ou moins abondant au fond du tube et le liquide reste presque clair, tandis qu'avec le méningocoque le bouillon est plus uniformément troublé. Les préparations colorées de 24 à 48 heures montrent des diplocoques tous semblables entre eux, ne présentant pas cet aspect hétérogène si caractéristique des préparations de méningocoques ; toutefois cette différence pourrait sembler d'importance secondaire, étant donnés les cas de pléomorphisme beaucoup plus accentué qui ne sont pas rares chez les bactéries.

Mais, avant d'aller plus loin, une question importante se pose : le gonocoque, de même que les autres pyogènes, peut-il déterminer des méningites ? Si oui, la barrière qui s'élevait entre les deux diplocoques du fait de leurs localisations différentes dans l'organisme viendrait encore à tomber, et le diagnostic de ces méningites serait d'autant plus difficile que la ressemblance est plus étroite entre les deux microbes. La littérature médicale renferme quelques cas de ces méningites à gonocoque, mais ces observations ne doivent être acceptées que sous bénéfice d'inventaire, et chacune d'elles doit être examinée de près. Quand on retire par ponction lombaire un liquide trouble contenant des polynucléaires remplis de diplocoques réniformes Gram-négatifs, il est bien difficile de dire tout d'abord s'il s'agit de méningocoque ou de gonocoque ; s'il n'existe pas d'urétrite concomitante, on ne pense pas au gonocoque ; mais si le malade est en même temps atteint de blennorragie, la question pourra se poser. Pour résoudre ce problème, nous disposons d'un certain nombre de méthodes que nous allons indiquer et dont aucune ne doit être négligée ; mais étant donnée la difficulté du diagnostic, nous ne devons pas accepter sans réserves les observations qui s'appuient sur un nombre insuffisant de caractères différentiels.

Prochoska (1), de Zurich (1903) cite un cas de méningite dans laquelle le microbe incriminé serait le gonocoque ; l'urétrite, origine de la septicémie, a disparu, mais le gonocoque se retrouve dans les veines péri-prostatiques thrombosées et le pus d'une vésicule séminale ; il y a du gonocoque dans le sang ; la moelle dorsale est entourée

(1) Cité dans FAURE-BAULIEU. *Les septicémies gonococciques*, thèse de Paris, 1906.

d'un exsudat purulent crémeux, épais, qui renferme du gonocoque ; on en trouve également dans des foyers d'encéphalite ; mais Prochoska ne fait pas pour son microbe de diagnostic différentiel ; il dit simplement avoir obtenu un diplocoque Gram-négatif, poussant bien en bouillon et gélose-ascite, et formant en 2 jours de petites colonies gris-bleuâtres ; on ne peut donc affirmer avec certitude, bien que ce soit assez probable, que Prochoska a réellement eu affaire à du gonocoque authentique.

Récemment un auteur hollandais, de Josselin de Jong, décrivait une méningite à gonocoque chez un jeune homme atteint de blennorrhagie : il n'appuie malheureusement son diagnostic que sur des caractères de morphologie et de culture bien insuffisants pour entraîner la conviction ; le microbe pousse bien sur milieux à l'ascite, ce qui est le fait des deux microbes ; les cultures en bouillon s'éclaircissent rapidement, ce qui parlerait plutôt en faveur du gonocoque, mais on observe rapidement des formes de dégénérescence, caractère de méningocoque et non pas de gonocoque ; l'auteur ne parle pas de l'agglutination (qui ne donnerait d'ailleurs pas d'indication précise) ni de la fermentation des sucres. Aussi Weichselbaum est-il prudent quand il déclare qu'aucun cas de méningite à gonocoque n'a été démontré de façon péremptoire : c'est ici qu'il faut être très rigoureux pour les méthodes employées, car tous les caractères tirés de la morphologie, de la culture, de l'agglutination, semblent destinés à engendrer l'erreur.

Certains auteurs (Ritchie, etc.), pour authentifier leurs gonocoques, inoculent à des cobayes et à des souris le liquide céphalo-rachidien ; les animaux meurent-ils ? il s'agit d'un méningocoque ; résistent-ils ? il s'agit d'un gonocoque, car la virulence de ce dernier est moindre que

celle du méningocoque. Ce procédé de diagnostic nous semble peu sûr : quand on connaît la difficulté, sinon l'impossibilité, d'obtenir des résultats réguliers et concordants avec l'inoculation du méningocoque, et en particulier de déterminer la dose mortelle pour une espèce animale donnée, il peut sembler imprudent de s'appuyer sur une réaction si inconstante pour établir un diagnostic si délicat ; sans doute le gonocoque est peu pathogène pour les animaux de laboratoire, mais le méningocoque lui-même présente un pouvoir pathogène si variable que, d'après ce caractère seul, on risquerait de cataloguer gonocoques beaucoup de méningocoques authentiques.

Toutefois, à côté des cas où le doute est permis, il en est d'autres qui paraissent authentiques, en particulier un cas étudié par Ritchie : l'auteur, en dehors de l'inoculation aux animaux, qui fut négative, s'est adressé à des méthodes plus scientifiques et plus délicates, agglutination et fixation du complément. Le sérum de son malade, atteint simultanément d'urétrite blennorragique et de méningite, agglutinait fortement le gonocoque à 1/100 et très faiblement le méningocoque ; cette légère agglutination du méningocoque était le fait des agglutinines de groupe que nous retrouverons tout à l'heure ; le microbe isolé des méninges agglutinait à 1/50 dans le sérum normal (le fait est rare, mais non exceptionnel chez le gonocoque). La déviation du complément par le sérum du malade était des plus nettes quand Ritchie employait l'antigène gonocoque, ce qui décelait la présence dans ce sérum d'anticorps gonococciques ; la déviation du complément n'avait pas lieu s'il remplaçait l'antigène gonocoque par un antigène méningocoque. Dans ce cas là du moins la méningite semble bien avoir été le fait du gonocoque.

La présence du gonocoque dans des suppurations méningées, pour rare qu'elle soit dans la pratique, n'a cependant pas lieu de nous surprendre ; le gonocoque passe de l'urèthre dans le sang comme le méningocoque passe de la gorge dans le sang, par l'intermédiaire des leucocytes qui les englobent ; une fois parvenus dans le torrent circulatoire, ces deux microbes se montrent capables de cultiver au niveau des différentes séreuses de l'organisme, articulaires, pleurales, péricardique ou méningées ; le méningocoque se fixe plus volontiers au niveau des méninges, par suite d'une affinité particulière.

Notons en passant que Ghon a rencontré le gonocoque dans le rhino-pharynx de nourrissons dont les mères étaient infectées par ce germe. Rappelons aussi que Hayem et Parmentier et Raymond avaient rencontré le gonocoque dans des lésions des centres nerveux (méningomyélites).

Quoi qu'il en soit, les premiers observateurs ont été frappés de la grande ressemblance entre les deux germes, et il était naturel qu'un certain nombre d'auteurs cherchassent à les identifier l'un à l'autre. Eberlé, Lepierre, Padua, Pinto, consacrèrent d'importants travaux à cette question et conclurent à l'identité des deux diplocoques. Nous avons vu comment Lepierre, par une série de passages sur les animaux de laboratoire, obtenait un microbe exalté qu'il considérait comme l'équivalent du méningocoque de Weichselbaum et de celui de Jøger ; Pinto répétait ces expériences avec le gonocoque et obtenait un résultat analogue ; dans l'un et l'autre cas ils avaient un microbe très virulent, Gram-positif, formant des chaînettes, tous caractères qui n'appartiennent ni au gonocoque ni au méningocoque. Rien dans ces conditions, ainsi que le faisait remarquer Pinto, ne permettait de distinguer le gonocoque exalté du

méningocoque exalté ; il devenait alors évident que ces deux germes ne constituaient que deux races, adaptées à des régions différentes de l'organisme, d'un seul et même microbe.

On pouvait néanmoins se demander si le seul fait du passage sur des animaux était capable de déterminer de si profondes modifications de tous les caractères morphologiques et biologiques d'un microbe : on comprend facilement que la virulence soit exaltée ; on comprend moins bien que le microbe plus virulent modifie sa réaction au Gram, pousse à toute température dans les milieux les moins nutritifs et abandonne l'aspect diplococcique pour l'aspect streptococcique. Rien, disait Pinto, ne peut faire distinguer un méningocoque exalté d'un gonocoque également exalté ; c'est vrai ; mais rien ne prouve que le méningocoque exalté ait quoi que ce soit de commun avec le méningocoque de Weichselbaum, ni le gonocoque exalté avec le microbe de Neisser. Les auteurs d'ailleurs n'apportent point de preuve à l'appui de leur thèse ; ils ne disent pas si leurs microbes exaltés agglutinent avec des sérums spécifiques ; le sérum préparé par Lepierre avec son méningocoque virulent agglutine seulement à 1/6 ; un sérum normal en ferait à peu près autant.

Contrairement à Lepierre et Pinto, Vannod qui a minutieusement étudié le gonocoque, Bruckner et Christéanu qui ont exalté par des passages successifs sur les animaux de laboratoire le méningocoque et le gonocoque, ont obtenu des microbes dont à la vérité la virulence était accrue, mais dont tous les autres caractères de morphologie, de culture, d'agglutination, de coloration n'avaient pas varié. On a donc le droit de penser que Lepierre et Pinto ont commis quelque erreur au cours de leurs expériences, soit

que leurs cultures initiales fussent impures, soit, ce qui est plus vraisemblable, que lors des réinoculations successives, un microbe banal quelconque, streptocoque ou diplococcus crassus, fût venu se superposer au microbe étudié et eût fini par le supplanter. De tels faits ne sont pas rares en bactériologie, et l'on sait que bien souvent l'inoculation d'un microbe dans le péritoine en fait sortir un autre de l'intestin ; on a vu fréquemment qu'après avoir inoculé du vibrion cholérique dans le péritoine on retirait au bout de quelques jours du colibacille ; on aurait pourtant eu tort d'en conclure que le colibacille était un vibrion exalté. Il a pu en être de même ici, de telle sorte que de nombreux auteurs protestèrent immédiatement contre des conclusions qu'ils jugeaient hasardeuses (Kolle et Wassermann, Weichselbaum, Albrecht et Ghon, Kutscher, von Lingelsheim, etc.) et cherchèrent de nouveaux procédés de diagnostic différentiel.

Déjà Jundell avait échoué dans ses tentatives d'inoculation du méningocoque dans l'urèthre humain ; Zupnik reprit cette expérience et inocula des cultures pures de méningocoque dans l'urèthre de cinq médecins bien portants : il n'obtint aucun résultat ; aussi, comparant son expérience négative aux expériences de Bumm, Wertheim, Gebhardt, Finger, Bruns, Ghon, etc., dont les inoculations de gonocoque dans l'urèthre avaient toujours été positives, il conclut en considérant le méningocoque et le gonocoque comme appartenant à deux espèces microbiennes distinctes.

§ 2. — Fermentation des sucres.

Mais la non-réussite d'une inoculation n'est évidemment pas un caractère sur lequel on puisse asseoir solidement

des conclusions. Il est heureusement des caractères plus importants. Nous avons déjà vu que les caractères des cultures sur milieux solides et en milieux liquides permettaient jusqu'à un certain point de faire un diagnostic différentiel. D'autres réactions biologiques viennent nous apporter des caractères plus nets, en particulier l'étude de la fermentation dans les milieux sucrés.

Le méningocoque, avons-nous dit au chapitre précédent, a une action fermentative constante sur deux sucres, le glucose (dextrose) et le maltose, et sur ces deux sucres seulement ; tous les autres sucres restent inattaqués en présence du méningocoque. Nous avons recherché avec M. Dopter (1) de quelle façon se comportait le gonocoque vis-à-vis de ces milieux sucrés, et nous nous sommes adressés dans ce but à des milieux liquides (bouillon ou bouillon-ascite sucré) et solides ou *neutralroth* (pour la technique, voir au chapitre suivant). Le tableau suivant résume les observations que nous ont fournies les milieux liquides ; nous indiquons dans les colonnes des sucres les teintes obtenues par le virage plus ou moins complet du *neutralröth*, qui, dans les solutions originelles, a une teinte orangée :

(1) DOPTER et Raymond KOCH. Action du méningocoque et des bactéries similaires sur les milieux sucrés au *neutralröth*. *C. R. Soc. Biologie*, 24 octobre 1908.

RACES EMPLOYÉES.	LÉVULOSE.	GLUCOSE.	MALTOSE.	MANNITE.	DULCITE.
Mén. Beuthen.....	0	Rubis.	Rubis.	0	0
— Morax.....	0	Rubis.	Rubis.	0	0
— Kr. Temp.....	0	Cerise.	Rubis.	0	0
— 138.....	0	Rubis.	Rubis.	0	0
— Lazaret.....	0	Cerise foncé.	Rubis.	0	9
— Netter.....	0	Rubis.	Rubis.	0	0
— Mat. Temp.....	0	Cerise.	Rubis.	0	0
— Gelsenkirchen I.	0	Rubis.	Rubis.	0	0
Gonocoque I.....	0	Rubis.	Cerise foncé.	0	0
— II.....	Grenadine	Rubis.	0	0	0
— III.....	Cerise.	Rubis.	0	0	0
— IV.....	0	Cerise.	Rubis.	0	0

D'après les renseignements que nous fournit ce tableau, l'action fermentative du gonocoque est tellement irrégulière que l'on serait tenté, en s'appuyant sur ce seul caractère, d'établir plusieurs espèces chez le gonocoque et de rapprocher l'une d'elles du méningocoque. Le méningocoque, au contraire, présente une constance remarquable dans son action sur les sucres.

Si, au lieu des milieux liquides, nous employons les milieux solides au neutralröth (Dopter et Koch), les diverses races de méningocoque continuent à faire fermenter les deux sucres habituels, glucose et maltose, en donnant sur la strie une teinte rouge carminé caractéristique, tandis que tous les échantillons de gonocoque examinés font fermenter uniquement le *glucose* et se montrent inactifs

envers le maltose : c'est ce que résume le tableau suivant (1) :

	GLUC.	LÉVUL.	GALACT.	MANNITE.	DULCITE.	SACCHAR.	MALTOSE.	LACTOSE.	INULINE.
Méningocoque.	+	0	0	0	0	0	+	0	0
Gonocoque....	+	0	0	0	0	0	0	0	0

Rothe avait également indiqué que le gonocoque ne fait fermenter que le glucose. Dans le premier tableau déjà nous avons pu constater que l'action du gonocoque était constante et très nette avec le glucose et inconstante et moins nette avec le maltose ; il faut toujours avoir soin dans ces recherches d'employer exactement le même milieu quand on veut par cette méthode différencier plusieurs microbes. Nous avons donc là un procédé commode qui permet d'établir entre les 2 germes un caractère différentiel visible.

§ 3. — Agglutination.

Nous avons déjà vu, au chapitre précédent, que Krumbein et Schatiloff, d'une part, Vannod, d'autre part, avaient décelé dans le sérum antiméningococcique et dans le sérum antigonococcique des sensibilisatrices respectivement spécifiques ; le sérum antigonococcique est sans action sur l'antigène méningococcique alors qu'il fixe le complément sur l'antigène gonococcique dans l'expérience de Bordet et

(1) On obtient exactement les mêmes résultats en employant les milieux au tournesol que nous étudierons à propos de la différenciation des pseudo-méningocoques.

Gengou ; de mêm le sérum antiméningococcique est incapable de fixer le complément sur l'antigène gonocoque. Chacun de ces sérums renferme donc une sensibilisatrice (ambocepteur) qui est rigoureusement spécifique. Il y a dans la spécificité de la réaction de Bordet-Gengou un argument de grand poids en faveur de la distinction spécifique du méningocoque et du gonocoque.

Il ne reste donc plus en faveur de l'identité de ces 2 germes que leur co-agglutination et leur co-précipitation par les sérums spécifiques. ; cette co-agglutination et cette co-précipitation semblaient un argument important aux défenseurs de cette théorie. On connaissait cependant d'autres exemples de co-agglutination entre des microbes botaniquement voisins, et il est certain que le méningocoque et le gonocoque doivent être placés très près l'un de l'autre dans la classification naturelle : c'est ainsi que le bacille d'Eberth et les paratyphiques (bactéries distinctes, mais voisines) agglutinent par les mêmes sérums, de même le colibacille et les paracolibacilles, et parfois aussi le coli et l'Eberth ; tous ces microbes, en dehors de l'agglutination, présentent un certain nombre de réactions caractéristiques qui permettent de les distinguer ; du reste chacun d'eux agglutine à un taux plus élevé avec son sérum spécifique qu'avec le sérum non-spécifique. Le méningocoque et le gonocoque n'échappent pas à cette règle, quoique nous ayons vu exceptionnellement un gonocoque agglutiné à un taux plus élevé par le sérum antiméningococcique que par le sérum antigonococcique.

Il était intéressant de savoir si cette co-agglutination était le fait d'agglutinines spécifiques ou bien si elle était due à des réactions de groupe, analogues à celles que nous avons vues dans le groupe typhique ou le groupe coli.

L'épreuve de l'absorption des agglutinines était capable de nous donner la réponse à cette question ; c'est cette épreuve que nous avons faite avec M. Dopter dans les conditions suivantes :

Nous nous sommes adressés à un sérum antiméningococcique préparé à l'Institut Pasteur par M. Dopter et qui agglutinait le méningocoque (race de Beuthen) à $1/500$ et le gonocoque à $1/250$. L'expérience fut ainsi disposée : dans 2 tubes à essai on met 3 cmc. de sérum antiméningococcique ; dans l'un deux (tube M) on émulsionne à deux reprises différentes, matin et soir, la totalité d'une culture de méningocoque sur gélose âgée de 24 h. (soit deux cultures par jour) ; on agite soigneusement pour bien répartir les germes dans tout le liquide, et après chaque émulsion on met le tube à l'étuve à 37° . On recommence le lendemain la même opération, de façon à émulsionner en tout 4 cultures. Dans le second tube (tube G), on recommence la même technique en employant des cultures de gonocoque du même âge. 48 h. après cette préparation, les microbes sont agglutinés et déposés au fond des tubes ; au-dessus le sérum est généralement clair ; s'il ne l'est pas suffisamment, on le soumet à la centrifugation jusqu'à éclaircissement complet. Alors on le decarte, et avec le sérum de chaque tube on pratique des essais d'agglutination macroscopique selon la méthode que nous avons indiquée, d'une part sur le méningocoque, d'autre part sur le gonocoque, pour savoir jusqu'à quel taux agglutinent les sérums ainsi traités ; or le tableau suivant, qui résume ces observations, nous montre que le sérum du premier tube est désormais inactif pour les deux microbes, tandis que celui du second tube, inactif pour le gonocoque, a conservé tout son pouvoir agglutinant sur le méningocoque :

Pouvoir agglutinant du sérum du tube M	{	sur le méningocoque..	0
		sur le gonocoque.....	0
Pouvoir agglutinant du sérum du tube G	{	sur le méningocoque..	1/450
		sur le gonocoque.....	0

Nous voyons ainsi que dans le premier tube le méningocoque a fixé toutes les agglutinines spécifiques ou non spécifiques, et que le sérum, saturé de microbes et privé de ses agglutinines, est devenu inactif pour les deux microbes. Dans le second tube, au contraire, le gonocoque n'a pas fixé les agglutinines spécifiques ; il n'a fixé que des agglutinines de groupe : par conséquent le sérum peut encore agglutiner le méningocoque.

Cette expérience prouve donc que si le sérum antiméningococcique agglutine le gonocoque, c'est à la faveur d'agglutinines de groupe ; le phénomène n'est spécifique que pour le méningocoque.

Pour obtenir des conclusions plus rigoureuses, nous avons répété l'opération en nous servant d'un sérum antigonococcique. Ce sérum, préparé par M. Marchoux, agglutinait le gonocoque à 1/400 et le méningocoque à 1/200. De la même façon nous avons versé dans 2 tubes 3 cmc. de sérum, et avons émulsionné en 2 jours dans le premier tube (M) 4 cultures entières de méningocoque, dans le second tube (G) 4 cultures de gonocoque ; le sérum, centrifugé et décanté, nous a servi comme précédemment à faire les épreuves d'agglutination, et nous avons obtenu les résultats concordants qu'indique le tableau suivant :

Pouvoir agglutinant du sérum du tube M	{	sur le méningocoque..	0
		sur le gonocoque.....	1/350
Pouvoir agglutinant du sérum du tube G	{	sur le méningocoque..	0
		sur le gonocoque.....	0

Le sérum saturé par le gonocoque a abandonné toutes ses agglutinines spécifiques ou non et est devenu inactif pour les 2 germes ; le sérum du tube M, traité par le méningocoque, n'a perdu que ses agglutinines de groupe, et, s'il est désormais inactif pour le méningocoque, il a conservé tout son pouvoir pour le gonocoque.

Ces expériences nous permettent donc d'établir que le sérum antiméningococcique renferme deux sortes d'agglutinines, les unes spécifiques, les autres de groupe, ces dernières agglutinant seules le gonocoque, et que de même le sérum antigonococcique renferme ces deux sortes d'agglutinines et n'agglutine le méningocoque que grâce aux agglutinines de groupe. Le phénomène lui-même de l'agglutination, ainsi modifié, nous fait donc considérer le méningocoque et le gonocoque comme deux microbes spécifiquement distincts.

§ 4. — **Précipitines.**

Une autre réaction, comme aux deux microbes, va nous permettre encore d'établir entre eux une différence. On sait depuis les recherches de Krause sur le sérum antityphique que certains sérums antitoxiques mélangés à des extraits (culture filtrée, toxine, extrait aqueux) du microbe originel, donnent naissance à un précipité, et que cette réaction est spécifique. Il existe donc dans un sérum, à côté des agglutinines spécifiques, d'autres substances également spécifiques, les *précipitines*, qui ne sont pas identiques aux précédentes. Nous avons recherché avec M. Dopter l'action précipitante des sérums antiméningococciques et antigonococciques neufs sur les extraits des deux microbes.

Nous avons essayé d'abord l'action du sérum antiméningococcique : dans 4 tubes nous avons placé une quantité constante (20 gouttes) d'extrait méningococcique et nous avons ajouté à chaque tube une quantité croissante (2, 4, 6 et 8 gouttes) de sérum. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Tube 1 : 20 gouttes d'extrait Mén. + 2 gouttes sérum anti-M. =	précipité abondant.
— 2 — + 4 — =	id.
— 3 — + 6 — =	précipité très abond.
— 4 — + 8 — =	id.

Dans 4 autres tubes nous avons agi de même en remplaçant l'extrait de méningocoque par une quantité égale d'extrait de gonocoque, et nous avons obtenu les résultats concordants qui suivent :

Tube 5 : 20 gouttes d'extrait de Gon. + 2 gouttes sérum anti-M. =	précipité net.
— 6 — + 4 — =	id.
— 7 — + 6 — =	précipité abondant.
— 8 — + 8 — =	id.

Nous voyons donc que la précipitation se produit dans les deux cas, mais que, de même que l'agglutination, elle est plus intense avec le méningocoque qu'avec le gonocoque. Il s'agit là d'une co-précipitation qui est un nouveau caractère d'identité entre les deux germes. Il faut savoir si derrière cette co-précipitation ne se cache pas encore un phénomène spécifique, masqué par l'action de précipitines de groupe.

Nous avons étudié de la même façon le pouvoir précipitant sur les deux microbes du sérum antigonococcique neuf et nous avons obtenu des résultats qui cadrent absolument avec les précédents : nous retrouvons ici les différences d'intensité de la réaction déjà indiquées dans le cas précédent, mais la précipitation est très nette avec les deux sortes d'extrait.

Tube 1 : 2 gouttes d'extrait Gon.	+ 2 gouttes sérum anti-gon.	= précipité net.
— 2	— + 4	= précipité abondant.
— 3	— + 6	= id.
— 4	— + 8	= id.

Avec l'extrait méningococcique nous avons :

Tube 5 : 20 gouttes d'extrait Mén.	+ 2 gouttes sérum anti-gon.	= précipité net.
— 6	— + 4	= id.
— 7	— + 6	= id.
— 8	— + 8	= précipité abondant.

Pour rechercher ce qu'il y avait de réellement spécifique dans cette réaction précipitante, nous nous sommes adressés aux sérums saturés selon le procédé d'absorption des agglutinines. Dans une série de 8 tubes, nous avons versé une quantité égale d'extrait de méningocoque (20 gouttes), à laquelle nous avons ajouté des quantités croissantes (2, 4, 6 et 8 gouttes) de sérum antiméningococcique saturé par le méningocoque et par le gonocoque. Nous avons laissé à la température du laboratoire le mélange ainsi effectué, et le lendemain nous avons ainsi obtenu les résultats suivants :

Pouvoir précipitant du sérum anti-méningococcique saturé par le méningocoque :

Sur l'extrait de méning. = 0 dans tous les tubes.

Sur l'extrait de gonoc. = 0 dans tous les tubes.

Pouvoir précipitant du sérum anti-méningococcique saturé par le gonocoque :

Sur l'extrait de méning. $\left\{ \begin{array}{l} \text{tube 1} = \text{précipité net.} \\ \text{tube 2} = \text{id.} \\ \text{tube 3} = \text{précipité abondant.} \\ \text{tube 4} = \text{précipité très abondant.} \end{array} \right.$

Sur l'extrait de gonocoque = 0 dans tous les tubes.

Ces résultats montrent qu'un sérum antiméningococcique dont les agglutinines ont été absorbées par le méningocoque est dénué de tout pouvoir précipitant sur les extraits de méningocoque et de gonocoque, et que ce même sérum, saturé par le gonocoque, continue à précipiter l'extrait

méningococcique, tandis qu'il est sans action sur l'extrait de gonocoque. Le gonocoque n'a fixé ni les agglutinines, ni les précipitines spécifiques, qui sont restées libres ; la fixation ici encore n'est qu'une fixation de groupe.

Nous avons répété les mêmes expériences avec un sérum antigonococcique saturé de méningocoque et de gonocoque.

Pouvoir précipitant du sérum antigonococcique saturé par le gonocoque :

Sur l'extrait de méning. = 0 dans tous les tubes.

Sur l'extrait de gonocoque = 0 dans tous les tubes.

Pouvoir précipitant du sérum antigonococcique saturé par le méningocoque :

Sur l'extrait de méning. = 0 dans tous les tubes.

Sur l'extrait de gonocoque = précipité dans tous les tubes.

Comme tout à l'heure, le gonocoque a absorbé toutes les précipitines, tandis que le méningocoque n'a absorbé que les précipitines de groupe.

Ces faits nous dévoilent donc l'existence de précipitines spécifiques, à côté desquelles se trouvent des précipitines de groupe, dont l'action se superpose à celle des précédentes et masque la spécificité de la réaction ; il faut donc avoir recours à un artifice expérimental pour déceler la réelle spécificité des réactions d'agglutination et de précipitation, et les caractères tirés de l'absorption des agglutinines et des précipitines viennent s'ajouter aux caractères tirés de la fermentation des sucres, de la déviation du complément et de l'aspect des cultures pour faire admettre l'*individualité spécifique du méningocoque et du gonocoque*.

§ 5. — Conclusion.

Notre conclusion est donc que le méningocoque et le gonocoque appartiennent à deux espèces microbiennes

différentes. Qu'entendons-nous par le terme d'*espèce* ? Il ne nous appartient pas de discuter ici sur le sens plus ou moins large ou plus ou moins étroit que les naturalistes attribuent à ce terme. Nous voulons simplement établir que ces deux germes constituent deux formes microbiennes distinctes, irréductibles l'une à l'autre. Nous repoussons l'interprétation de Pinto, sur le passage possible du gonocoque, microbe peu virulent, au méningocoque, microbe dont la virulence est exaltée. Mais nous ne voulons rien préjuger quant à l'origine lointaine de ces germes : il nous semble évident que ces deux microbes, de par leur morphologie, leurs caractères de coloration, de culture, de biologie, de par le fait même de leurs co-agglutination et co-précipitation de groupe, doivent être placés très près l'un de l'autre dans la classification botanique ; nous savons qu'en zoologie les réactions spécifiques des sérums précipitants ont pu servir à la séparation des espèces, mais que souvent un sérum spécifique précipite également, quoiqu'à un plus faible degré, le sang des espèces les plus voisines : nous retrouvons ici les précipitines de groupe.

Il est donc probable qu'au début de leur évolution, le méningocoque et le gonocoque étaient deux formes très voisines, et que, avant d'avoir abandonné la vie saprophytique pour la vie parasitaire, ils devaient être beaucoup plus semblables qu'ils ne le sont actuellement. Ce n'est qu'après s'être adaptés, pendant un nombre incalculable de générations, à des régions différentes de l'organisme humain, que ces deux microbes ont acquis des caractères différentiels assez importants pour qu'on puisse les considérer comme deux microbes spécifiquement distincts.

CHAPITRE IV

LES PSEUDO-MÉNINGOCOQUES

§ 1^{er}. — Caractères et différenciation des pseudo-méningocoques.

Nous avons insisté longuement sur le gonocoque à cause de l'importance particulière de ce microbe ; mais il n'est pas le seul qui puisse être confondu avec le méningocoque. Beaucoup d'autres microbes, hôtes normaux ou accidentels de nos cavités nasales, ont été rapprochés du méningocoque ; certains semblent inoffensifs, d'autres ont été trouvés dans le liquide céphalo-rachidien ou l'exsudat purulent de cas de méningites, soit associés au méningocoque, soit à l'état de pureté dans certains cas sporadiques. Il pourrait sembler intéressant de faire une sorte de synthèse de tous ces germes et de les considérer comme des modalités d'un seul et même microbe : c'est ce que l'on avait fait pour le gonocoque ; c'est ce que l'on n'a pas manqué de faire également pour tous ces germes qui sont actuellement connus dans la science sous le nom de *pseudo-méningocoques*.

Vansteenbergh et Grysez regardent comme des méningocoques tous les microbes qui se trouvent normalement ou anormalement dans le nez, qu'ils prennent ou ne prennent pas le Gram ; ces auteurs n'accordent d'ailleurs aucune importance à la réaction de Gram, qu'ils considèrent comme essentiellement variable et contingente, non plus qu'aux caractères de culture et aux questions de virulence ; pour eux,

toutes ces formes doivent être rapportées au méningocoque ; ce dernier devient un microbe banal, que l'on rencontre partout, que nous portons tous dans nos voies respiratoires supérieures : sous des conditions particulières dont le froid paraît être la plus importante, sa virulence s'exalte, et à l'instar du pneumocoque, ce microbe, naguère simple saprophyte, devient capable d'engendrer une infection redoutable.

Telle est la thèse à laquelle les travaux de l'école allemande à la suite de l'épidémie silésienne, ont répondu en démontrant la spécificité des divers pseudo-méningocoques. Tous ces microbes, à la vérité, se ressemblent plus ou moins ; ce sont des microcoques et plusieurs ont l'aspect en diplocoque caractéristique du méningocoque ; mais ils ne présentent comme caractère commun que leur morphologie identique, et c'est réellement en bactériologie un caractère bien faible, sur lequel il est imprudent d'appuyer une théorie. Von Lingelsheim, qui a étudié avec un soin tout particulier la question jusqu'alors si controversée des pseudo-méningocoques, donne la liste suivante des microbes qu'il a isolés du liquide céphalo-rachidien de méningitiques :

- 1° Méningocoque de Weichselbaum ;
- 2° *Diplococcus crassus* (méningocoque de Jæger) ;
- 3° Pneumocoque de Talamon-Fränkell ;
- 4° *Staphylocoque* ;
- 5° *Streptocoque* ;
- 6° *Streptococcus mucosus* ;
- 7° *Diplococcus mucosus* ;
- 8° *Diplococcus pharyngis flavus* II ;
- 9° *Micrococcus cinereus* ;
- 10° Bacille Gram-négatif.

Le même auteur a porté ses investigations sur les fosses nasales et y a rencontré les microbes suivants :

- 1° Méningocoque ;
- 2° *Micrococcus catarrhalis* ;
- 3° *Diplococcus pharyngis siccus* ;
- 4° *Micrococcus pharyngis cinereus* ;
- 5° *Diplococcus pharyngis flavus I* ;
- 6° *Diplococcus pharyngis flavus II* ;
- 7° *Diplococcus pharyngis flavus III* ;
- 8° *Diplococcus crassus*.

A cette liste nous pourrions ajouter le gonocoque que Ghon a parfois rencontré dans le nez de très jeunes enfants.

Ces microbes ne peuvent pas tous être considérés comme des pseudo-méningocoques ; le pneumocoque, le streptocoque et le staphylocoque ne peuvent prêter à confusion et seront de suite reconnus ; le bacille Gram-négatif sera de même écarté d'emblée de la liste des pseudo-méningocoques : seules ses colonies présentent l'aspect des colonies de méningocoque ; l'examen microscopique dissipera l'erreur. Tous les autres peuvent rentrer dans le groupe que nous considérons actuellement. Von Lingelsheim, qui avait entre les mains un matériel considérable, a étudié minutieusement les caractères de chacun d'eux au point de vue de la culture et de l'action fermentative sur les sucres ; pour chacun d'eux il a fabriqué un sérum spécifique et a recherché l'agglutination. Dans la rapide revue que nous allons faire de ces différents microbes, nous nous reporterons constamment au mémoire de Von Lingelsheim.

Streptococcus mucosus. — Les colonies sont transparentes comme du verre, humides, d'un diamètre de 3 à 4 millim. On voit au microscope des chaînettes plus ou

moins longues, Gram-positives, encapsulées : la confusion avec le méningocoque est donc impossible. Ce microbe, d'ailleurs, ne peut être regardé comme un pseudo-méningocoque que d'après l'aspect de ses cultures. Il pousse mal au début, sur gélose simple ; il pousse très bien sur gélose-ascite et gélose au sang.

Diplococcus mucosus. — Les colonies sont rondes, grises, d'un diamètre de 3 à 4 millim., transparentes. Dans les préparations, le microbe est en diplocoque, parfois en tétrades, Gram-négatif. Il pousse facilement et à toute température sur gélose et gélatine solide ; si l'aspect microscopique prête à confusion avec le méningocoque, ce dernier caractère permet un diagnostic exact.

Micrococcus pharyngis cinereus. — Les colonies sont petites, grisâtres ou blanchâtres, arrondies, de 1 millim. à 1 millim. 5 de diamètre. Au faible grossissement, elles paraissent brunes, granuleuses, avec des bords lisses. Sur les préparations colorées, on voit de gros cocci Gram-négatifs, isolés, en amas ou en diplocoques. Le micrococcus cinereus pousse sur gélose ordinaire et sur gélatine à la température ordinaire du laboratoire, ce qui le distingue nettement du méningocoque.

Diplococcus pharyngis siccus. — Ce microbe a été observé isolé. Il pousse très bien sur gélose au sang et gélose-sérum. Les colonies sont sèches, résistantes, profondément sillonnées, d'un diamètre d'environ 3 millim. ; on ne peut pas les émulsionner dans les liquides ; on ne peut donc pas les confondre avec les colonies de méningocoque qui s'émulsionnent si facilement. Les préparations microscopiques montrent de petits diplocoques Gram-négatifs.

Diplococcus pharyngis flavus I. — Ce microbe a été plusieurs fois trouvé comme seul agent pathogène chez des

malades atteints d'affections des voies respiratoires supérieures. Ses colonies, d'une taille de 2 à 3 millim., sont arrondies, peu élevées, transparentes, d'un jaune verdâtre; sur les tubes inclinés on observe une coloration jaune clair; quand on émulsionne un peu de la culture dans de l'eau, cette eau prend la coloration jaune clair. Le *flavus* I pousse bien sur gélose ordinaire. Les préparations colorées montrent des diplocoques Gram-négatifs ressemblant à ceux du méningocoque; les tétrades sont rares.

Diplococcus pharyngis flavus II. — Ce microbe ressemble beaucoup au *catarrhalis* dont nous allons parler, mais il en diffère par sa propriété de produire un pigment jaune doré sur les milieux nutritifs au sang ou sur le sérum de Loeffler. La teinte est jaune clair sur les milieux à l'ascite. L'émulsion est très difficile. On voit au microscope des diplocoques Gram-négatifs, très petits dans les premières générations, augmentant de taille dans les générations suivantes.

Diplococcus pharyngis flavus III. — On a rencontré ce germe dans des amygdalites. Ses colonies sont rondes, peu élevées, jaunâtres, ressemblant à celles du méningocoque dont elles diffèrent par la teinte; elles paraissent granuleuses à un faible grossissement. L'émulsion dans l'eau physiologique est légèrement jaunâtre. L'accroissement est faible sur gélose. Sur les préparations colorées, on observe des diplocoques Gram-négatifs, semblables à ceux du méningocoque, mais sans tétrades. Quelques races agglutinent spontanément; c'est encore un caractère différentiel avec le méningocoque.

Micrococcus catarrhalis. — Le *catarrhalis*, isolé par Pfeiffer, est l'hôte le plus important et le plus constant de notre rhino-pharynx; il est l'agent d'un grand nombre

d'angines ; on l'a parfois rencontré dans des méningites (cas sporadiques). Vansteenberghe et Grysez, qui l'avaient confondu avec le méningocoque, s'appuyaient sur sa très grande fréquence dans les voies respiratoires supérieures pour admettre que le méningocoque est un microbe banal que tout homme porte en lui. Les colonies sur gélose-ascite sont rondes, blanches, compactes ; leur surface est sèche et un peu inégale ; elles paraissent brunes au faible grossissement, granuleuses, avec une marge irrégulièrement frangée. Le diamètre des colonies est plus petit que celui des colonies de méningocoque. En tube incliné, la culture est blanche, compacte. Le catarrhalis pousse sur gélose ordinaire, mais y est peu vivace. On voit au microscope de petits microcoques Gram-négatifs, généralement sans diplocoques ni tétrades ; mais quand le développement de la colonie a été gêné, le nombre des tétrades augmente ; la ressemblance avec le méningocoque est alors plus grande ; aussi pour faire avec certitude le diagnostic différentiel, est-il nécessaire d'employer les réactions que nous allons indiquer.

Diplococcus crassus ou méningocoque de Jøger. — Nous arrivons enfin au microbe qui a été le plus longtemps et le plus souvent confondu avec le méningocoque : c'est le microbe qui a été découvert par Jøger en 1895 et aussitôt assimilé par lui et par Heubner au méningocoque de Weichselbaum. Ce germe est, comme les précédents, assez fréquent dans les voies respiratoires ; mais ce qui rend son importance beaucoup plus grande, c'est qu'on l'a souvent rencontré dans les méningites, exsudat méningé ou liquide céphalo-rachidien, seul ou associé au vrai méningocoque ; non seulement Jøger et Heubner, mais encore un grand nombre de bactériologistes l'ont trouvé sur leurs

plaques d'isolement ; V. Lingelsheim l'a souvent rencontré dans l'épidémie de Silésie. C'est cette grande fréquence qui a causé la confusion, jointe au fait que le diplococcus crassus agglutine souvent avec le sérum antiméningococcique. Il est cependant *Gram-positif*, mais dans les préparations certains de ses éléments se décolorent par le Gram et prennent la couleur de contraste ; cette réaction inconstante était un argument puissant pour tous ceux qui, à l'exemple de Jøger, Lepierre, Vansteenberghé et Grysez, refusaient à la méthode de Gram une valeur diagnostique quelconque. Ce microbe, qui n'est sûrement pas le méningocoque de Weichselbaum, peut néanmoins être considéré comme un méningocoque, étant donnée l'affinité toute spéciale dont il fait preuve pour le système nerveux central : V. Lingelsheim l'a rencontré, plus souvent même que le pneumocoque, non seulement dans les cas épidémiques où il est associé au vrai méningocoque, mais surtout dans des cas sporadiques, dans des méningites traumatiques, ou même associé au bacille de Koch dans des méningites tuberculeuses.

Ses colonies ne ressemblent pas à celles du méningocoque ; elles sont plus petites, gris blanc, brunâtres et granuleuses au faible grossissement. En tube incliné, la culture est blanche, compacte, et moins abondante au début que celle du méningocoque. Le dipl. crassus pousse d'abord mal sur gélose ordinaire, mais il s'y habitue et bientôt y pousse abondamment. Il commence à se développer à partir de 20°, ce dont le vrai méningocoque est incapable. Les cocci sont plus gros que ceux du méningocoque ; ils présentent comme eux des différences de taille, mais pas de tétrades.

Ce germe résiste mieux que le méningocoque aux influen-

ces nocives, en particulier à la dessiccation. Germano, qui le confondait avec le méningocoque et qui l'avait conservé vivant pendant 90 jours en le soumettant à l'influence desséchante de l'acide sulfurique, considérait le méningocoque comme le micro-organisme le plus résistant qui soit dans la nature.

Von Lingelsheim, qui avait isolé ce microbe un grand nombre de fois, fut frappé de l'identité des caractères de ce dipl. crassus avec ceux du méningocoque de Jøger. Pour lever les doutes, il essaya l'action sur les sucres de différentes races de ce germe et de plusieurs échantillons envoyés par Jøger ; les résultats, indiqués dans le tableau suivant, concordaient entre eux et différaient de ceux fournis par le méningocoque :

RACES.	GLUCOSE.	LÉVUL.	GALACT.	MANNITE.	DULCITE.	SACCH.	MALTOSE.	LACTOSE.	INULINE.
Mén. Ka.....	+	0	0	0	0	0	+	0	0
— Ba.....	+	0	0	0	0	0	+	0	0
— Pi.....	+	0	0	0	0	0	+	0	0
Jøger.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
Jøger.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
D. Cr. R.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Ma.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Ga.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Ha.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Kl.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Co.....	+	+	+	0	0	+	+	+	+
— Ku.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Ti.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— Ni.....	+	+	+	0	0	+	+	+	0
— N VII...	+	+	0	0	0	+	+	0	0

Cette action sur les sucres montre donc une identité complète entre le dipl. crassus et le méningocoque de Jøger, et une barrière absolue entre ces races et le microbe de Weichselbaum. Aussi le nom de méningocoque de Jøger, qui consacre une erreur, doit-il disparaître de la science et être remplacé par celui de *dipl. crassus* donné par v. Lingelsheim qui le premier a fait la lumière sur cette question si controversée. De plus, Lingelsheim fait remarquer que, si le dipl. crassus et le méningocoque de Jøger sont agglutinés par le sérum antiméningococcique, le méningocoque n'est pas agglutiné par un sérum anti-crassus ; le sérum anticrassus agglutine promptement les races fournies par Jøger ; il agglutine également le dipl. flavus I.

Voici les conclusions par lesquelles V. Lingelsheim termine son étude sur le dipl. crassus : « Il n'est pas douteux que le dipl. crassus soit identique aux races que Kral présente comme méningocoque de Jøger, aussi bien qu'aux races que nous avons reçues directement de Jøger. Il est probablement aussi identique au microbe étudié par Heubner. Il est la cause de toutes les discussions qui existent dans la littérature sur la réaction douteuse du méningocoque à la méthode de Gram, et de toutes les divergences difficilement conciliables avec la première description de Weichselbaum. Il est faux de considérer le microbe de Jøger comme une race vieillie de laboratoire. »

Diagnostic différentiel. — Les caractères des microbes que nous venons rapidement de passer en revue ne sont pas assez nets pour permettre à eux seuls le diagnostic de la forme microbienne. Tous ces microbes, sauf le crassus, sont Gram-négatifs, et l'aspect de leurs colonies n'est pas chez certains d'entre eux assez typique pour permettre une

différenciation absolue. Quant à la recherche du pouvoir pathogène, nous savons déjà quelle faible importance il faut lui accorder.

Nous devons donc faire appel aux autres méthodes plus délicates que nous avons déjà vues à propos du gonocoque et que nous allons maintenant exposer en détails : la fermentation des sucres et l'agglutination par les sérums spécifiques. Von Lingelsheim le premier songea à utiliser la fermentation des sucres pour la différenciation des pseudo-méningocoques. Nous avons vu que l'action fermentative du méningocoque présentait une constance remarquable ; le gonocoque fermente toujours le glucose, et généralement le glucose seul ; parmi les pseudo-méningocoques, les uns ne fermentent aucun sucre, d'autres les font tous fermenter.

V. Lingelsheim emploie pour ses expériences 9 sucres provenant de la fabrique de produits chimiques Merck, de Darmstadt : glucose, lévulose, galactose, mannite, dulcité, saccharose, maltose, lactose et inuline. Il fait pour chacun de ces sucres une solution à 10 % dans de l'eau tournesolée et stérilisée au bain-marie ; il ne faut pas chauffer à l'autoclave de crainte de caraméliser les sucres ; à 10 cmc. de cette solution stérilisée il ajoute 0 cmc. 5 d'une solution de soude normale. Il prépare d'un autre côté de la gélose-ascite (3 parties de gélose et 1 d'ascite) ; il prend 13 cmc. 5 de cette gélose-ascite maintenue liquide et y ajoute 1 cmc. 5 de la solution sucrée tournesolée ; quand le mélange est effectué de telle sorte que la teinte soit bien homogène, le tout est coulé dans une boîte de Pétri ; après solidification du milieu, on ensemence par strie une öse de chaque culture à examiner ; on met à l'étuve et au bout de 24 heures on reconnaît les stries qui ont rougi la teinture de tournesol.

Bruns et Hohn emploient des milieux liquides au tournesol ; ils mélangent à partie égale du bouillon et du liquide d'ascite ; à 100 cmc. du mélange ils ajoutent 15 cmc. de la solution sucrée à 40 % et 15 cmc. de tournesol ; ils répartissent ensuite dans des tubes stériles et ensemencent.

Nous réunissons dans le tableau suivant les résultats obtenus par V. Lingelsheim au moyen de ces milieux solides tournesolés. Nous voyons de suite des différences remarquables entre les microbes (ajoutons que Lingelsheim a employé 83 races de méningocoque et 21 de catarrhalis) ; le méningocoque fermente constamment et uniquement le glucose et le maltose et ne pourrait être confondu qu'avec le flavus III : la réaction de ce dernier est plus faible et l'aspect des cultures, à défaut de l'agglutination, révélerait la nature du microbe ; certaines races de flavus, d'autre part, qui ne fermentent aucun sucre, se rapprocheraient par ce caractère du catarrhalis.

MICROBES.	GLUCOSE.	LÉVUL.	GALACT.	MANNITE.	DULCITE.	SACCH.	MALTOSE.	LACTOSE.	INULINE.
Méningocoque.	+	0	0	0	0	0	+	0	0
Catarrhalis....	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M. cinereus....	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D. flavus I....	+	+	0	0	0	0	+	0	0
D. flavus II....	+	+	0	0	0	0	+	0	0
D. flavus III....	+	0	0	0	0	0	+	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Micr. siccus....	+	+	0	0	0	0	+	0	0
Dipl. crassus...	+	+	+	0	0	+	+	+	0
Gonocoque....	+	0	0	0	0	0	0	0	0

Bruckner, pour différencier le méningocoque du catarrhalis, a employé le bouillon ascite glucosé et maltosé à 1 % additionné de *neutralroth*. Le méningocoque ensemencé en milieu maltosé donnait le lendemain une coloration rouge cerise fluorescente, devenant bientôt rubis foncé ; en milieu glucosé la coloration devenait jaune canari avec fluorescence verte. Une autre race donnait la même réaction sur le maltose, mais au bout de 5 jours ; sur glucose, la coloration devenait rouge-cerise, puis fluorescente. Le catarrhalis ne provoquait aucun changement de teinte.

Nous avons avec M. Dopter (1) répété ces expériences sur des milieux liquides au *neutralroth* en employant 9 races de méningocoques et plusieurs pseudo-méningocoques. Tous les méningocoques employés n'ont provoqué de modification de la teinte qu'au bout de 5 ou 6 jours (la croissance dans les milieux liquides, on le sait, n'est pas rapide) : sur glucose et maltose, les seuls sucres fermentés, la coloration est devenue grenadine, puis cerise, puis rubis, accompagnée d'une fluorescence très nette ; sur les autres sucres la réaction était nulle. Avec le *flavus* I et II, les milieux glucosés, lévulosés et maltosés ont pris dès le lendemain une coloration rubis, qui a viré à la coloration lie de vin les jours suivants. Le catarrhalis n'a produit aucune modification de couleur.

Mais ces réactions sont lentes avec le méningocoque, et quand on cherche à faire un diagnostic clinique, on a besoin d'aller vite, aussi avons-nous pensé à remplacer ces

(1) DOPTER et KOCH. Action du méning. et des bactéries similaires sur les milieux sucrés au *neutralroth*. *Comptes-rendus Soc. Biologie*. Séance du 24 octobre 1908.

milieux liquides par des milieux solides sur lesquels la croissance du méningocoque est beaucoup plus rapide et donne au bout de 24 heures des résultats très nets.

Nous avons préparé dans ce but de la gélose-ascite sucrée additionnée de neutralroth : on prend 75 cmc. de gélose à 3 % légèrement alcaline, on y ajoute 1 gr. de sucre (glucose, lévulose, maltose, saccharose, etc.) ; on stérilise, puis on ajoute 25 cmc. de liquide d'ascite et 1 cmc. d'une solution stérile de neutralroth à 1 % ; le milieu prend une teinte orangée ; on maintient le mélange au bain-marie à 60° pendant 1 heure environ jusqu'à ce qu'il se forme un fin précipité grâce auquel la réaction colorante sera beaucoup plus nette. On agite et on répartit en boîte de Pétri : le milieu prend alors une teinte jaunâtre légèrement orangée. On peut également répartir le milieu dans des tubes inclinés. On ensemence par strie les microbes à étudier et on met à l'étuve à 37° pendant 24 heures ; le lendemain les microbes ont abondamment poussé et certains sucres ont été fermentés ; les résultats, constants et concordants, que nous avons obtenus, sont consignés dans le tableau suivant.

Les réactions du méningocoque sont donc toujours les mêmes : sur dextrose et maltose, la strie ensemencée prend une teinte *rouge carminé* caractéristique qui contraste nettement avec la teinte jaune du milieu. Sur les autres sucres la fermentation est nulle et la strie reste jaunâtre ou tout au plus légèrement rosée. Ces résultats concordent étroitement avec ceux qu'ont obtenu V. Lingelsheim pour les pseudo-méningocoques et Rothe pour le gonocoque.

MICROBES.	LÉVULOSE.	GLUCOSE.	MALTOSE.	SACCHAR.	GALACTOSE	LACTOSE.
Méning. (9 races).	0	+	+	0	0	0
Catarrhalis.....	0	0	0	0	0	0
Gonocoque.....	0	+	0	0	0	0
D. flavus I.....	+	+	+	0	0	0
D. flavus II.....	+	+	+	0	0	0
D. flavus III....	0	+	+	0	0	0
D. crassus.....	+	+	+	+	+	+

A côté de l'étude de la fermentation, la recherche de l'agglutination nous rendra de grands services pour la détermination des pseudo-méningocoques. Le sérum antiméningococcique agglutine le méningocoque à des taux très élevés, 1/500 ou 1/1000 ; il est inactif sur toutes les espèces de pseudo-méningocoques sauf sur le crassus qui est souvent agglutiné à un taux assez élevé ; les autres ne sont pas influencés par ce sérum, ou n'agglutinent qu'à des taux très inférieurs, 1/15 ou 1/25. V. Lingelsheim a préparé des sérums spécifiques pour chacun des pseudo-méningocoques ; il a vu que chaque sérum spécifique agglutine à un taux assez élevé le microbe originel, mais se montre indifférent pour le méningocoque et les autres pseudo-méningocoques ; nous avons indiqué déjà que le sérum anticrassus n'agglutinait pas le méningocoque ; il n'agglutine pas davantage les autres pseudo-méningocoques, sauf le flavus I. Nous résumons dans le tableau suivant l'action agglutinante du sérum antiméningococcique sur les principales espèces de pseudo-méningocoques : à

côté du sérum spécifique nous plaçons le sérum normal et l'eau physiologique dans lesquels certaines races agglutinent spontanément, ce qui est encore un caractère important de différenciation, le méningocoque n'agglutinant jamais dans le sérum normal :

MICROBES.	SÉRUM ANTIMÉNINGOC.	SÉRUM NORMAL.	EAU PHYSIOLOGIQUE.
Méningocoque.....	+	0	0
Catarrhalis.....	0	0	0
Dipl. siccus.....	Pas d'émulsion.	Pas d'émulsion.	Pas d'émulsion.
Micr. cinereus.....	0	0	0
D. flavus I.....	0	0	0
D. flavus II.....	0	0	0
D. flavus III.....	0	0	0
Gonocoque.....	+	+	+
Dipl. crassus.....	+	0	0
	0	0	0

L'agglutination jointe à la fermentation des sucres nous fournit donc un excellent moyen de diagnostic, qui sera d'un grand secours dans les cas douteux. Nous voyons qu'en général les pseudo-méningocoques n'agglutinent pas avec le sérum antiméningococcique, ou agglutinent à un taux tellement faible que cette agglutination est négligeable ; le flavus III, tantôt n'agglutine pas, ce qui le rapproche des autres flavus et du catarrhalis, tantôt agglutine dans le sérum spécifique, dans le sérum normal et l'eau physiologique ; il s'agit là d'une fausse agglutination et toute

confusion est impossible. Nous avons vu déjà comment il fallait considérer l'agglutination du gonocoque : en cas de doute, l'épreuve de l'absorption des agglutines donnerait une réponse précise (1).

Reste le *diplococcus crassus*, que les auteurs allemands (Jøger, Heubner, V. Lingelsheim, Kutscher, etc.), considèrent comme normalement agglutiné par le sérum antiméningococcique. Nous étions naturellement porté à répéter sur le *crassus* l'épreuve d'absorption des agglutinines qui nous avait donné avec M. Dopter, des résultats si nets à propos du gonocoque. Nous pensions pouvoir déceler ici comme dans le cas précédent des agglutinines spécifiques et des agglutinines de groupe. Nous nous sommes adressé d'abord à deux échantillons de *crassus*, l'un fourni par le Prof^r Kral, de Prague, l'autre venant de Hambourg : ni l'un, ni l'autre n'agglutinaient avec le sérum antiméningococcique ; la preuve de la distinction spécifique entre les deux germes était fournie par cette absence même d'agglutination. Plus récemment (janvier 1909), M. Dopter, isole d'un cas de méningite un *diplococcus crassus* authentique (positif au Gram), qui agglutinait à 1/200 avec un sérum antiméningococcique récemment préparé ; ce *crassus* fut cultivé pendant quelque temps sur milieux artificiels jusqu'à ce qu'il fût assez accoutumé pour y pousser abondamment ; au bout de trois semaines environ l'épreuve d'absorption des agglutinines fut tentée, mais à ce moment, le *crassus* n'agglutinait plus avec le même sérum antiméningococcique, que jusqu'à 1/10 ;

(1) Récemment, l'absorption des agglutinines a permis à Friese et Müller de différencier du méningocoque un pseudo-méningocoque isolé de cas d'influenza — microbe S — qui fermentait dextrose et maltose et agglutinait dans certains cas à 1/100 avec le sérum antiméningococcique.

cette co-agglutination se présentait donc comme un phénomène extrêmement fugace, diminuant rapidement après quelques semaines d'adaptation aux milieux artificiels. L'expérience fut néanmoins pratiquée dans ces conditions et nous fournit des résultats concordants : le sérum saturé par le méningocoque n'agglutinait plus le crassus, le sérum saturé par le crassus n'agglutinait plus le crassus (l'épreuve se fit naturellement à des taux très bas, 1/2, 1/5, 1/10) et agglutinait le méningocoque au même titre que le sérum témoin. Le sérum anticrassus n'agglutinant pas le méningocoque, l'expérience inverse ne pouvait être tentée.

Tous ces faits nous démontrent que le crassus et le méningocoque appartiennent à deux formes spécifiquement distinctes, et que Jøger et ses partisans avaient tort de s'appuyer sur cette co-agglutination pour conclure à l'identité des deux germes : d'une part cette agglutination est fugace et ne se produit que chez les races récemment isolées de l'organisme (sur 3 races examinées par nous, 2 n'agglutinaient pas, la troisième vit son agglutinabilité baisser très rapidement), alors que le contraire se produit pour le méningocoque ; d'autre part nous voyons qu'avant sa disparition, cette agglutination n'est, comme dans le cas du gonocoque, qu'une agglutination de groupe. Le méningocoque de Weichselbaum et le méningocoque de Jøger, que nous devons désormais appeler *diplococcus crassus*, nous apparaissent comme séparés par des caractères très nets tirés de la culture, de la morphologie, de la coloration, de l'agglutination, de la fermentation des sucres. Rien ne peut autoriser à les identifier l'un avec l'autre.

Lieberknecht a indiqué récemment un nouveau procédé de différenciation des pseudo-méningocoques basé sur l'action différente exercée par la bile et les sels biliaires sur le

méningocoque et les microbes voisins. On sait qu'un certain nombre de microbes sont particulièrement sensibles à l'action de la bile entière ou de ses sels : c'est à Neufeld que nous devons nos premières connaissances à ce sujet ; il a recherché l'action de la bile sur le pneumocoque et a vu que ce germe était rapidement détruit par cette substance ; non-seulement le microbe est tué, mais il disparaît rapidement, ses cultures s'éclaircissent après addition d'une certaine quantité de bile ou de sels biliaires. Jungano a étudié à ce point de vue le gonocoque et a constaté que ce germe était également très sensible : l'addition de bile de lapin à une culture de gonocoque en bouillon éclaircissait rapidement le milieu ; l'examen microscopique montrait la destruction complète du gonocoque. Lieberknecht porta son attention sur le méningocoque et les pseudo-méningocoques : 10 échantillons de méningocoques sont dissous par le taurocholate de soude ; les préparations microscopiques montrent de rares cocci intacts et bien colorés, la plupart sont profondément dégénérés, flous, mal colorés, à contours indistincts ; au contraire le diplococcus crassus reste parfaitement intact en présence du taurocholate. Et Lieberknecht trouve chez les pseudo-méningocoques tous les intermédiaires entre le crassus qui n'est pas atteint et le méningocoque qui est presque complètement dissous.

Nous avons repris ces expériences à l'Institut Pasteur pour voir s'il n'y aurait pas là un procédé rapide de différenciation. Nous avons émulsionné directement les microbes dans la bile de bœuf pure et diluée et dans une solution de taurocholate de soude du commerce à 4 % (1 öse de culture émulsionnée dans 1 cmc. de liquide).

L'action de la bile sur le méningocoque est presque instantanée, les microbes sont dissous et la bile reste claire

même si on émulsionne jusqu'à 4 öse de culture ; l'émulsion de 1 öse de *diplococcus crassus* détermine au contraire un trouble abondant qui persiste indéfiniment sans que le liquide s'éclaircisse sensiblement. Avec la bile diluée dans l'eau physiologique à $1/2$, $1/4$, la dissolution du méningocoque se produit encore, mais moins rapidement. Dans la solution de taurocholate, le méningocoque est détruit moins rapidement, mais le liquide s'éclaircit notablement au bout de 24 h., tandis qu'il reste indéfiniment trouble si l'émulsion a été faite avec du *crassus*. Dans une solution de choléate de soude, le méningocoque et le *crassus* sont également inattaqués.

Au microscope, on voit que dans la bile pure les méningocoques ont presque complètement disparu ; dans la bile à $1/2$, $1/4$, $1/8$ on voit quelques rares microbes à peine colorés, pâles et indistincts, en état de bactériolyse complète ; de même dans le taurocholate on ne distingue que quelques microbes ponctiformes et presque incolores ; au contraire, les préparations de *crassus*, dans la bile comme dans le taurocholate, montraient de nombreux diplocoques bien conservés et régulièrement colorés. Avec le choléate de soude, nous avons eu des préparations qui nous montraient les méningocoques et les *crassus* également abondants et normalement colorés.

Nous avons recommencé l'expérience en nous servant de méningocoques et de pseudo-méningocoques (*flavus*, *catarrhalis*, etc.), tous provenant du rhino-pharynx d'individus suspects ; mais la dissolution de tous les pseudo-méningocoques Gram-négatifs était aussi rapide et aussi complète que la dissolution des vrais méningocoques. Par conséquent ce procédé ne nous paraît pas avoir une bien grande valeur pour la différenciation des pseudo-méningocoques : à

la vérité le crassus et le méningocoque se comportent de façon fort différente en présence de la bile et du taurocholate, mais ce n'est qu'une différence de plus qui vient s'ajouter aux nombreux caractères différentiels que nous venons d'indiquer ; quant aux autres microbes, nous voyons que le méningocoque, le gonocoque et les pseudo-méningocoques que nous avons pu observer se comportent de la même façon en présence de la bile. Il est donc préférable de s'en tenir, pour la différenciation des pseudo-méningocoques, aux caractères tirés de l'agglutination, de la culture et de la fermentation des sucres.

§ 2. — Le microbe de la « Simple posterior basic meningitis »

A côté de la méningite cérébro-spinale dont nous avons donné les principaux caractères anatomiques et cliniques existe, surtout en Angleterre, une forme particulière de méningite qui frappe la première enfance (au-dessous de 2 ans) et offre des caractères cliniques spéciaux. Gee et Barlow qui l'ont étudiée pour la première fois en 1878 lui ont donné le nom de « simple posterior basic meningitis » ; cette maladie fut ensuite étudiée par Carr, Lees, Still, Batten, Houston et Rankin, etc.). Le début est brusque ; on note surtout de la rétraction de la tête (opisthotonos cervical) et de la cécité, parfois de l'herpès et un rash hémorragique. Le liquide céphalo-rachidien est trouble et riche en polynucléaires. Il est cliniquement difficile d'établir une ligne de démarcation entre les deux méningites ; il semble qu'on doive les considérer comme deux variétés de la même maladie (Batten). On trouve à l'autopsie un épaississement marqué de la pie-mère, un exsudat purulent

de la base du cerveau qui parfois obstrue les trous de Magendie et de Luschka (Still).

Cette maladie est causée par un diplocoque que Still a isolé en 1898, 7 fois sur 8 cas examinés. Ce microbe présente avec le gonocoque une ressemblance frappante ; les cocci ont leurs faces opposées plus ou moins planes, parfois un peu concaves ; les diplocoques présentent des différences de taille dans les cultures et les exsudats. Ils sont abondants dans les exsudats, tantôt libres, tantôt groupés à l'intérieur des leucocytes. Ce germe est Gram-négatif et se colore facilement par les méthodes ordinaires. Les caractères de culture indiqués par Still ne sont pas des plus nets ; il fait néanmoins remarquer que son microbe pousse dans le bouillon plus vite et mieux que le méningocoque de Weichselbaum ; il pousse bien sur gélose au sang et sur gélose glycinée ; la croissance est nulle à la température ordinaire ; elle est nulle également sur gélatine et sur pomme de terre. Le pouvoir pathogène est faible, inconstant pour le cobaye, nul pour le lapin ; une souris a été tuée par inoculation intra-péritonéale.

« Les différences entre le microbe décrit et le méningocoque de Weichselbaum, écrit Still comme conclusion à son mémoire, consistent dans la grande vitalité du diplocoque de la méningite postérieure simple, dans sa croissance plus abondante en bouillon, et dans sa virulence moins certaine. Ces différences sont légères et pourraient difficilement, à mon avis, être considérées comme suffisantes pour repousser l'identité du microbe de la méningite postérieure avec le méningocoque de Weichselbaum. Si cette identité est établie, les cas sporadiques de la méningite basique postérieure seront considérés comme des cas sporadiques de méningite cérébro-spinale. Les différences

mentionnées entre les deux microbes peuvent être regardées comme des variations naturelles. »

A l'époque où Still écrivait son mémoire (1898), la méthode de l'agglutination n'était pas encore connue ; mais, depuis lors, Houston et Rankin ont fait savoir que le microbe de Still, bien qu'il présentât tous les caractères de méningocoque vrai, n'agglutinait pas ou agglutinait seulement à un taux très faible avec le sérum antiméningococcique. Nous savons que dans certains cas le méningocoque récemment isolé de l'organisme peut présenter une réaction agglutinante très faible ; ce phénomène est d'ailleurs général : un microbe est d'autant plus agglutinable qu'il a été cultivé longtemps au laboratoire (Rodet) : le taux de l'agglutination augmente jusqu'à un certain point où il reste fixe. Récemment M. Dopter a isolé d'un cas de méningite, traité par M. Netter, qui présentait tous les caractères de la méningite basique postérieure, un diplocoque semblable au méningocoque qui n'agglutinait pas par le sérum spécifique ; mais, après quelques passages sur les milieux artificiels, ce microbe agglutinait comme un vrai méningocoque. Ajoutons que Pointon et Jeffreys viennent de rapporter un cas de méningite basique postérieure traité et guéri par le sérum antiméningococcique de Ruppel.

Il nous paraît donc probable que la méningite basique postérieure n'est qu'une forme de méningite cérébro-spinale propre aux très jeunes enfants, et que le microbe de Still doit être identifié au méningocoque de Weichselbaum.

CHAPITRE V

ÉPIDÉMIOLOGIE

§ 1. — **Transmission du méningocoque : les porteurs de germes.**

Maintenant que nous savons de façon certaine que le méningocoque est l'agent unique et spécifique de la méningite cérébro-spinale épidémique, nous devons nous demander comment se fait la transmission de cette maladie et quelle est la cause des épidémies qui éclatent parfois brusquement dans un pays.

Nous avons vu quelle est l'extrême sensibilité du méningocoque à toutes les influences nuisibles, chaleur, froid, lumière solaire et avant tout dessiccation. Il ne peut se conserver comme le bacille de Koch dans des poussières, il ne peut persister dans le sol comme les spores tétaniques, il ne peut se transmettre par l'eau de boisson comme le bacille typhique ou le vibron cholérique. Nous ne pouvons plus admettre les idées de Jøger, Heubner, Germano, sur sa très grande résistance ; nous savons, au contraire, que c'est l'un des microbes les plus fragiles qui soient dans la nature. Dans ces conditions, il faut envisager un mode tout particulier de transmission.

La méningite cérébro-spinale est ordinairement accompagnée, et nous avons insisté sur ce point, d'une angine

spécifique : dans le mucus et l'exsudat rhino-pharyngé se trouve en abondance le germe pathogène, et dès le moment où l'on fit systématiquement des recherches à ce sujet, on décela par la culture la présence du méningocoque dans le rhino-pharynx de presque tous les méningitiques. Rappelons quelques chiffres fournis par V. Lingelsheim dans son mémoire sur l'épidémie de Silésie : au début, sur 787 cas examinés, il a 482 cas positifs (soit 23,12 %) ; la ville de Beuthen fournit une meilleure statistique, car c'est le centre des recherches : 430 cas positifs sur 390 examinés, soit 33,3 % ; mais les procédés de prélèvement sont encore primitifs, les matériaux dans la plupart des cas proviennent de villes et de campagnes éloignées ; le méningocoque a le temps de mourir et de disparaître pendant le transport : la statistique de la ville de Kattowitz n'est plus que de 15 cas positifs pour 169 examinés (8,87 %). Plus tard la technique se perfectionne, les prélèvements sont faits dans de meilleures conditions d'asepsie, et les résultats sont meilleurs, d'autant plus favorables que l'examen est pratiqué plus près du début de la maladie : du 1^{er} au 5^e jour de la maladie, 104 cas positifs sur 156 (66,6 %) ; du 6^e au 10^e jour 14 cas positifs sur 57 (24,56 %), puis au 21^e jour, seulement 4,39 % de résultats positifs. Enfin, dans des statistiques rectifiées, V. Lingelsheim donne un pourcentage de 93,8 % de résultats positifs quand les prélèvements ont été faits en temps opportun.

Chaque malade pourra alors devenir le centre d'un foyer de contagion : le microbe n'est plus enfermé dans l'épaisseur de la boîte crânienne ; il se trouve dans la gorge, tout prêt à être projeté à l'extérieur par la toux, l'éternuement, et à se propager dans le milieu ambiant. Cependant les cas de contagion directe sont peu fréquents : Von Lingelsheim,

dans toute l'épidémie silésienne qui dura près de deux ans, ne rapporte qu'un seul cas de contagion dans le milieu médical ; Assimis, dans une épidémie de méningite à Athènes, cite un cas de contagion dont fut victime une infirmière ; dans l'épidémie d'Evreux (mars 1909), un infirmier contracta la méningite en soignant les malades. Ajoutons qu'il n'y a en général qu'un seul malade dans une famille (Kirschner, Flatten, Kutscher). Le malade ne semble donc pas devoir être très dangereux pour son entourage, et cela se conçoit facilement : abattu, prostré par la fièvre et la souffrance, le méningitique est trop faible pour faire des efforts de toux et pour projeter autour de lui des crachats ou des particules de salive chargés de germes virulents.

Et cependant la méningite cérébro-spinale est une maladie éminemment contagieuse. Maintenant que la notion des « porteurs de germes » (bazillenträger) est universellement admise, et que l'on connaît des individus sains porteurs de bacilles de la dysenterie, de la fièvre typhoïde, du choléra, de la diphtérie, nous comprenons mieux la propagation de la méningite ; il y a quelques années seulement cette propagation restait un mystère, et pour beaucoup de médecins le méningocoque, confondu avec tous les pseudo-méningocoques, devenait un germe banal qui exalte sur place sa virulence. Il y avait du vrai quand à l'exaltation de la virulence, mais il était faux de croire à l'ubiquité du méningocoque.

Nous savons aujourd'hui que dans la contagion de la méningite, ce sont les « porteurs de germes » qui doivent être incriminés comme étant la cause principale ou même la cause unique. Des cas sporadiques persistent comme séquelle des grandes épidémies : la maladie s'éternise sur

place, frappant de temps à autre un individu isolé, comparable aux solfatares et aux fumerolles qui, dans les pays volcaniques, indiquent que l'activité souterraine n'est pas encore éteinte. Soudain, sous des influences encore peu connues, dont le froid semble être une des plus importantes (à Douai, en 1908, l'apparition de l'épidémie coïncida avec une vague de froid qui s'étendit sur la ville), la virulence du microbe s'exalte, les cas se multiplient rapidement et bientôt une véritable épidémie est déclarée. Si, alors, on examine systématiquement les sécrétions rhino-pharyngées des malades et des amis et parents qui vivent à leur contact, on voit que tous les malades, ou presque tous, sont atteints de pharyngite spécifique, et que, dans leur entourage, les porteurs de germes sont excessivement nombreux.

Ici encore les chiffres cités par Kolle et Wassermann, Von Lingelsheim, Kutscher, Weichseibaum et Ghon, Ostermann, Trautmann, Herford, etc., sont éloquents: en Silésie, on trouvait à Beuthen 41 % de porteurs de germes dans l'entourage des malades, 16,6 % à Kattowitz, 7, 14 % à Gross-Strelitz ; au contraire, les individus atteints d'autres maladies et qui étaient éloignés des méningitiques ne présentaient dans leur gorge aucun germe suspect (125 résultats négatifs sur 125 cas examinés). Sur 56 enfants des écoles, 4 étaient porteurs de germes et avaient des parents atteints de méningite. Von Lingelsheim admet qu'en moyenne il y a 15 % de personnes infectées dans le voisinage immédiat des malades.

Ostermann prélève lui-même le mucus pharyngé et l'ensemence immédiatement en milieu approprié : il obtient des résultats positifs 17 fois sur 24 ; dans certains cas le méningocoque se trouve à peu près en culture pure. Depuis lors, dans tous les foyers épidémiques, on recherche avec

soin les porteurs de germes, et toujours dans le voisinage des malades on découvre un cercle de ces porteurs dont la mission semble être d'étendre au loin la maladie. En Allemagne, puis en France (Job et Dopter, etc.), en Angleterre (Buchanan, Arkwright, Fraser et Comrie, etc.), en Amérique (Mary Goodwin et Anna von Sholly qui trouvent le méningocoque chez 10 % des « contacts », Flexner, etc.), la théorie des porteurs de germes fut partout confirmée et permit de comprendre un grand nombre de faits qui jusqu'alors avaient paru inexplicables.

La récente épidémie d'Evreux a montré des exemples typiques de l'influence des porteurs de germes sur la dissémination de la méningite ; au cours de l'épidémie qui frappa une quarantaine de soldats, les hommes suspects (voisins de lit et camarades de chambrée des malades) furent examinés au point de vue de la présence du méningocoque dans leurs fosses nasales : sur 372 individus soumis à ces recherches, on décela 72 porteurs de germes, soit 17 % ; la proportion était beaucoup plus forte chez les voisins de lit que chez les camarades de chambrée. Plusieurs réservistes étant rentrés dans leurs foyers déterminèrent autour d'eux un certain nombre de cas de méningite, véritables petites épidémies locales, alors qu'eux-mêmes restaient indemnes ou ne souffraient que d'angines légères, mais présentaient en abondance du méningocoque dans leurs fosses nasales. Les petites épidémies de Courvaudon et de Sainte-Marie-Laumont (1) dans le Calvados, toutes deux sous la dépendance de l'épidémie d'Evreux, sont particulièrement instructives au point de vue de la transmission du méningocoque. Un réserviste venant d'Evreux rentre à

(1) Communication de M. Vaillard à l'Académie de Médecine (27 avril 1909).

Courvaudon dans sa famille le 15 février ; le 16 et le 17 il s'alite pour une angine fébrile ; le 22 sa jeune domestique, âgée de 14 ans, est prise de méningite et meurt le 24 ; une voisine qui fréquente la maison est atteinte de méningite le 2 mars et guérit ; la femme du réserviste présente le 3 mars au matin des symptômes de méningite et meurt le soir même ; un valet de la ferme est pris également le même jour de méningite et finit par guérir. Quelques jours après, le réserviste est examiné par M. Dopter : il renferme en abondance du méningocoque dans son rhino-pharynx. A Sainte-Marie-Laumont, un réserviste revenu d'Evreux, passe 5 jours dans la famille de son frère : 3 personnes de cette famille sont prises de méningite à quelques jours de là ; puis ce réserviste retourne à la ferme dans laquelle il était employé : 2 personnes de la ferme sont prises à leur tour de méningite et succombent. Le réserviste, examiné quelques jours plus tard, était également porteur de méningocoque. Ces faits démontrent avec la rigueur d'une expérience de laboratoire la transmission de la méningite par des porteurs de germes qui peuvent eux-mêmes rester indemnes.

La rhino-pharyngite spécifique peut être de longue durée, et pendant des jours et parfois des semaines l'agent pathogène peut persister dans les fosses nasales du sujet qui, peu incommodé par une légère rhinite, continuera à vaquer à ses occupations, à se déplacer, et par le moyen des gouttelettes de Flügge, en parlant, en toussant, en éternuant, en crachant, disséminera autour de lui le germe pathogène.

Entre le malade et l'homme sain qui sera contaminé au loin, un intermédiaire nous apparaît indispensable : c'est le porteur de germes. V. Lingelsheim cite le cas d'un jeune homme qui, sans éprouver le moindre symptôme inquié-

tant, conserva du méningocoque dans ses fosses nasales pendant 32 jours, malgré tous les badigeonnages antiseptiques qu'on put lui faire ; quelques cas analogues ont été observés à Evreux. Mais en général les méningocoques ne persistent pas au-delà d'une dizaine de jours.

Il n'était pas suffisant de trouver très régulièrement des porteurs de germes dans les foyers infectés ; il fallait faire la contre-épreuve et rechercher si, par hasard, des personnes bien portantes, éloignées des foyers épidémiques, ne renfermeraient pas elles aussi des méningocoques dans leurs fosses nasales. Déjà V. Lingelsheim avait observé que chez 125 individus atteints d'autres maladies on ne trouvait aucun germe suspect. Gaffky entreprit à ce sujet une vaste enquête à Berlin, ville qui à ce moment était indemne de méningite et se trouvait très éloignée des foyers épidémiques de Silésie et du bassin houiller de la Ruhr. Ses recherches portèrent sur 114 personnes, malades ou bien portantes, appartenant aux différents services de l'Institut des maladies infectieuses, de l'hôpital Moabit et du lazaret de la garnison ; l'examen le plus minutieux ne décela que des microbes dont certains, à première vue, pouvaient en imposer pour du méningocoque, mais qui en différaient par tous leurs caractères de culture et d'agglutination ; 2 fois seulement on trouva des microbes qui durent être considérés comme de vrais méningocoques : mais l'un de ces cas concernait une fillette de 9 ans atteinte d'accidents méningés (raideur de la nuque), et l'autre un homme dont l'enfant avait présenté des symptômes de méningite ; cet homme avait donc fréquenté un foyer méningitique et rentrait dans le cas ordinaire des porteurs de germes.

Dans tous les pays où la méningite sévissait ou avait sévi, des recherches furent exécutées selon les indications

fournies par V. Lingelsheim et partout donnèrent des résultats identiques : chaque malade est entouré de porteurs de germes qui disséminent la maladie. Au-delà du foyer infecté, il est impossible de déceler du méningocoque chez les personnes saines. Dans les foyers sporadiques, les porteurs de germes entretiennent la maladie.

On a, de tout temps, remarqué que les épidémies de méningite suivaient les voies de communication humaines ; on n'a pas oublié que, lors de la grande épidémie de Bayonne, la marche de la maladie fut parallèle à la marche des régiments. A l'heure actuelle où les voies de communication se sont multipliées, il est souvent difficile de suivre cette marche, et tel porteur de germes qui voyage pourra transporter la maladie à des centaines de lieues du foyer primitif : la notion des porteurs de germes nous explique comment la marche de la maladie procède souvent par bonds. La méningite cérébro-spinale est une maladie purement contagieuse, c'est-à-dire qu'elle ne peut se transmettre que d'homme infecté (atteint de méningite ou de rhinite spécifique) à homme sain sans que le milieu ambiant ait à intervenir, puisque le méningocoque ne peut s'y multiplier.

Toutefois des conditions extérieures doivent intervenir, puisque la méningite cérébro-spinale frappe de préférence certains milieux. Toutes les circonstances qui favorisent le développement des autres maladies favorisent également l'éclosion de la méningite : la misère, l'agglomération, les habitations insalubres et obscures, mais avant tout la vie en commun, la promiscuité ; dans les casernes où les prescriptions hygiéniques sont ordinairement respectées, c'est la vie en commun qui doit être incriminée pour expliquer la si grande fréquence des épidémies : en France où la méningite cérébro-spinale est encore peu répandue, elle

est surtout une maladie militaire ; en Allemagne les milieux militaires sont également les plus atteints, mais aussi de grandes agglomérations ouvrières ont été atteintes en Silésie et en Prusse rhénane ; de même en Angleterre et en Amérique où les soldats sont peu nombreux, les épidémies ont sévi surtout dans les quartiers ouvriers et peuplés.

Jehle, frappé de la fréquence et de la persistance des foyers méningitiques dans les milieux houillers (Silésie et bassin de la Ruhr), incrimina les mines de houille comme centre prépondérant de propagation : dans les houillères toutes les conditions favorables à la transmission des maladies infectieuses se trouvent réunies : température élevée, obscurité, humidité, qui rendent l'atmosphère des galeries comparable à celle d'une étuve, poussières abondantes, promiscuité de tous les instants ; bien souvent les mineurs ont en commun leurs verres, leurs assiettes, leurs cuillères ; et l'on connaît l'importance de cette promiscuité minière dans l'ankylostomiase. Jehle cite à l'appui de son dire quelques faits suggestifs : on trouve 23 cas de méningite chez les enfants dont les pères travaillent au puits de Neumühl ; tous les enfants dont les pères travaillent au puits voisin de Deutscher Kaiser sont indemnes ; un jour des mineurs de Neumühl vont travailler au puits de Deutscher Kaiser, et il se produit presque aussitôt des cas de méningite parmi les enfants des mineurs de ce dernier puits ; y a-t-il là simple coïncidence ? Fraser et Comrie, qui ont étudié une épidémie à Leith où les cas les plus nombreux s'étaient produits parmi les ouvriers du port et leurs enfants, signalent dans les navires à quai des conditions hygiéniques semblables à celles des galeries de mines ; température élevée, humidité, obscurité, et même poussières de charbon, au fond des cales.

Il est bien évident que toutes les conditions rencontrées dans les galeries de mines et les cales des navires sont nettement défavorables au point de vue de l'hygiène. Cependant, à côté de ces mauvaises conditions hygiéniques, capables de favoriser la transmission des maladies contagieuses, mais que nous ne retrouvons pas dans les écoles et les casernes, il est une condition que nous retrouvons dans tous les cas, c'est la promiscuité, la vie en commun ; si les mineurs se communiquent plus facilement l'un à l'autre les germes dont ils sont porteurs, c'est peut-être moins la chaleur ou l'humidité de la mine qu'il faut incriminer, que leur déplorable habitude de mettre en commun leurs verres et leur vaisselle.

Dans tous les foyers épidémiques, nous relevons donc comme cause générale, sociale, avant tout *la vie en commun* ; mais à côté de ces causes générales il y a des causes particulières : tous les porteurs de germes ne tombent pas malades ; la plupart ne présentent qu'une rhinite purulente ou un simple écoulement nasal comparable au plus inoffensif coryza, certains même n'éprouvent aucun inconvénient de la contamination de leurs fosses nasales. Il y a évidemment chez certains sujets des prédispositions qu'il nous reste à établir. D'abord l'âge est un facteur important : la méningite, rare chez les vieillards, peu commune chez les adultes, atteint son maximum de fréquence chez les enfants et les jeunes gens ; les soldats, si souvent atteints, sont pour la plupart des jeunes gens de 18 à 22 ans. En Silésie, 79,7 % des cas concernaient des enfants au dessous de 15 ans (Kirchner) ; à Kattowitz, sur 300 cas, il y avait seulement 4 % des malades qui eussent plus de 12 ans ; Bettencourt et França, Bloch, Meyer, Westenhöffer, Jochmann, Kutscher, etc., considèrent également le jeune âge

du sujet comme un facteur de première importance (1). Le froid agit également comme cause adjuvante ; la plupart des épidémies sévissent en hiver ou succèdent à un abaissement brusque de la température (Hirsch, Joeger, Flatten, Kutscher, Dopfer, etc.) ; les affections des voies respiratoires, également sous la dépendance du froid, sont dans certains cas une cause prédisposante (Cochet et Lemaire, Bloch, Altmann, Meyer, etc.). La fatigue augmente la susceptibilité ; dans les épidémies militaires, les nouvelles recrues paient à la maladie un tribut plus lourd que les vieux soldats.

Westenhöffer attire l'attention sur un facteur personnel qui jouerait un rôle prépondérant dans la réceptivité : l'état adénoïdien. Il trouve à l'autopsie des enfants morts de méningite des végétations adénoïdes et un état lymphatique très net des cavités nasales. V. Lingelsheim attribue à cet état adénoïdien une importance réelle seulement dans les cas suraigus. Herford, dans un récent mémoire, prétend qu'on ne doit accorder aucune importance à l'état plus ou moins lymphatique des fosses nasales, et que le traumatisme intervient beaucoup plus souvent. Il convient d'être éclectique : sans aucun doute le traumatisme est capable de favoriser l'infection ; peut-être même agit-il en assurant, par la fracture de l'ethmoïde, une communication directe entre les cavités nasales et l'encéphale. Mais le traumatisme n'est pas à l'origine de toutes les méningites ; l'état adénoïdien peut jouer également un rôle important, de même le

(1) VAILLARD fait remarquer que chez les nouveau-nés la circulation lymphatique admet des communications directes naso-méningées à travers la lame criblée ; peut-être dans certains cas ces communications, qui normalement s'oblitérent, persistent-elles à l'état adulte et constituent-elles une prédisposition pour l'éclosion de la méningite cérébro-spinale.

froid, et sans doute aussi bien d'autres conditions dont nous ne soupçonnons pas aujourd'hui l'importance.

§ 2. — Recherche du méningocoque dans les fosses nasales; son identification (1).

Nous connaissons désormais le rôle capital joué par les porteurs de germes dans la dissémination de la méningite cérébro-spinale. Il s'agit maintenant de déceler chez les porteurs le germe pathogène et de le différencier de tous les microbes inoffensifs qui végètent à côté de lui et pourraient souvent induire le praticien en erreur. Il faut prélever le mucus suspect et identifier le méningocoque au moyen des méthodes que nous avons exposées au chapitre précédent.

Le méningocoque se trouve dans les fosses nasales, mais il n'y est pas également réparti : les fosses nasales antérieures sont généralement indemnes ; les statistiques de la ville de Kattowitz ont fourni une proportion très faible de porteurs de germes parce que le prélèvement du mucus avait été pratiqué dans les cavités antérieures. Westenhöffer a montré que c'est dans le rhino-pharynx que les lésions sont le plus accentuées : il a observé de la rougeur et de la tuméfaction de la muqueuse et des lymphatiques de l'espace sus et sous choanal, tandis que la muqueuse de la portion antérieure du nez était à peu près saine. Bruns et Hohn ont confirmé ces indications ; ils ont montré que chez un porteur de germes l'ensemencement du rhino-pharynx donnait du méningocoque en culture pure

(1) DORTER et KOCH. Recherches du mén. dans les fosses nasales ; son identification. *Presse médicale*, 31 octobre 1908.

et que les cultures des portions antérieures du nez montraient des méningocoques associés à d'autres microbes ; au bout de quelque temps, il n'y avait plus de méningocoques que dans le rhino-pharynx.

Pour rechercher le méningocoque dans le rhino-pharynx, voici comment on doit opérer : on fait ouvrir la bouche du sujet ; une spatule abaisse la langue ; de la main droite on introduit derrière le voile du palais un écouvillon d'ouate stérile monté sur une tige de métal coudée à l'extrémité qui le porte à angle légèrement obtus ; on imprime alors à l'appareil quelques mouvements d'oscillation à droite et à gauche et on le retire enduit de mucus. Ce mucus, généralement purulent en cas de méningite et habituellement clair chez les porteurs de germes, servira à faire des préparations colorées et des ensemencements.

Pour les préparations colorées, on s'adressera uniquement à la méthode de Gram ; si l'examen microscopique n'indique que des microbes Gram-positifs, on pourra affirmer qu'il ne s'agit pas de méningocoque ; on ne pourra, au contraire, donner aucune réponse ferme si l'on observe des diplocoques qui ne prennent pas le Gram ; il faudra recourir aux autres méthodes. Pour pratiquer l'ensemencement, on se sert de gélose-ascite coulée en boîte de Pétri : sur une première boîte on dépose une parcelle de mucus ; avec une baguette de verre ou une öse de platine triangulaire, on l'étale sur toute la surface de la gélose ; puis, sans recharger l'öse, on procède de même sur 2 ou 3 autres boîtes ; puis toutes les boîtes sont mises à l'étuve pendant 24 heures ; le lendemain on voit dans chaque boîte de nombreuses colonies ; on étudiera de préférence la boîte où les colonies seront le mieux isolées.

Alors chaque colonie sera examinée ; on fera des pré-

parations colorées qui permettront d'éliminer d'emblée les microbes Gram-positifs ou les bacilles ; on réservera seulement pour un examen ultérieur les colonies qui auront montré des diplocoques Gram-négatifs ; l'identification de ces dernières ne pourra se faire avec certitude qu'après de nouveaux ensemencements qui permettront d'étudier les caractères de culture, d'agglutination et de fermentation des sucres.

Nous avons indiqué au chapitre précédent la technique de ces différents procédés ; nous n'y reviendrons pas ici. Examinons seulement les divers cas qui peuvent se présenter dans la recherche de l'agglutination : 1° le germe étudié est agglutiné par le sérum spécifique, le sérum normal et l'eau physiologique ; à coup sûr on n'a pas affaire à un méningocoque ; — 2° l'agglutination est positive à un taux élevé dans un sérum spécifique, nulle avec le sérum normal et l'eau physiologique : il s'agit certainement d'un vrai méningocoque ; on pourrait il est vrai, dans certains cas, soupçonner le gonocoque ; s'il y a lieu, on étudiera alors la fermentation des sucres (le gonocoque ne fermente que le glucose), et en dernier lieu on pourra avoir recours à l'absorption des agglutines ; — 3° l'agglutination est négative dans le sérum spécifique, le sérum normal et l'eau ; le plus souvent le microbe étudié n'est pas un méningocoque ; cependant souvenons-nous que le méningocoque récemment isolé agglutine parfois fort peu, et que Kutscher a recommandé en pareil cas de faire l'agglutination à 55° ; si alors l'agglutination est positive avec le seul sérum anti-méningococcique, il s'agit bien d'un vrai méningocoque ; — 4° l'agglutination, nulle dans l'eau, est positive à 1/100 et 1/200 dans le sérum normal et spécifique ; il ne s'agit pas de méningocoque (généralement il faudra incriminer le

dipl. flavus III) ; — 3° l'agglutination est nulle dans l'eau et le sérum normal et douteuse dans le sérum spécifique ; on répète alors l'épreuve à 55° ; si le taux de l'agglutination n'est pas augmenté, c'est que l'on n'a pas affaire à un vrai méningocoque.

Après l'agglutination, on fera l'épreuve de la fermentation des sucres en milieux liquides ou mieux solides ; rappelons que le méningocoque ne fait fermenter que le glucose et le maltose, et que seul le diplococcus flavus III pourrait être confondu avec lui ; l'aspect des cultures et l'agglutination permettront de les différencier.

§ 3. — Prophylaxie.

Les mesures prophylactiques découlent tout naturellement de nos connaissances au sujet des porteurs de germes : c'est sur ceux-ci que devra porter le grand effort de la prophylaxie, et cet effort sera particulièrement malaisé.

Il va sans dire que le méningitique devra être isolé ; dans la plupart des cas la gravité de l'affection nécessitera le transport du malade à l'hôpital où toutes les mesures prophylactiques seront prises utilement ; si le malade reste chez lui, il ne devra être approché que par le médecin, les infirmiers et les proches ; ceux-ci devront se considérer comme suspects et autant que possible s'abstenir de relations avec les personnes saines. Les excréta du malade, sécrétions nasales, vomissements, etc., devront être détruits immédiatement, les mouchoirs et les linges souillés par ces excréta seront stérilisés ou brûlés. La méningite devra obligatoirement être déclarée. Quand la maladie sera terminée, on pourra procéder à la désinfection des locaux,

soit par le formol (Flügge), soit par les vapeurs sulfureuses ou tout autre procédé ; cette désinfection apparaît comme le corollaire des notions erronées de Jøeger, Rautenberg, Germano, relatives à la grande résistance du méningocoque ; comme nous savons que le méningocoque ne vit que très peu de temps en dehors de l'organisme, il nous paraît peu probable que des méningocoques vivants puissent persister dans les poussières d'un appartement ; néanmoins pour plus de sûreté, on devra recourir à cette désinfection.

Il faudra, avec le plus grand soin, déceler les porteurs de germes qui se trouveront dans l'entourage du malade ; les parents, les amis des malades seront par là même suspects et l'on découvrira souvent parmi eux des individus dangereux ; mais beaucoup de porteurs ne subissent aucun inconvénient de la part de leurs hôtes microbiens ; ils vont et viennent sans malaise et peuvent au loin infecter d'autres personnes ; celles-ci forcément échapperont au contrôle bactériologique, parce que rien ne permettra de les soupçonner.

C'est contre les porteurs de germes que les hygiénistes devront agir énergiquement. Mais cette action préventive offrira le plus souvent des difficultés insurmontables. Dans les milieux militaires, elle sera aisée : tout porteur de germes devra sur le champ être isolé de ses camarades (1) ; même, dans les écoles et les lycées, il sera facile d'interdire provisoirement l'accès des classes à tout élève dont un des proches sera atteint de méningite. Mais là se bornera le plus souvent l'effort prophylactique : que faire en effet

(1) L'isolement durera, en moyenne, trois semaines ; il cessera quand un nouvel examen aura montré l'absence de méningocoques. Ainsi, sur les 72 porteurs de germes décelés à Evreux, il n'y avait plus au bout d'un mois que 8 porteurs.

contre un « porteur » bien portant ? Si un soldat accepte facilement d'être dispensé de l'exercice et un élève de ne pas aller en classe, il n'en va plus de même dans les autres milieux : un adulte acceptera rarement de se soumettre à un isolement sévère et d'interrompre ses affaires sur le conseil d'un médecin, pour une affection dont souvent il n'est nullement incommodé ; la prophylaxie dépendra de la bonne volonté de l'infecté, et le plus souvent sera illusoire.

Dans ces conditions, et devant l'impossibilité de considérer les porteurs de germes comme des délinquants que l'on peut enfermer, il faudra avoir recours à la désinfection des fosses nasales : on prescrira des gargarismes, des lavages du nez à l'eau boriquée (Jøger, Rautenberg, Kirchner), au nitrate d'argent, au sublimé (V. Lingelsheim), à l'eau oxygénée, des insufflations de pyocyanase (Jehle), des inhalations de vapeurs d'encalyptus, de menthol, etc. Mais comme la muqueuse du rhino-pharynx est parsemée de replis, cavités, anfractuosités au fond desquels pullulent les microbes et où ne sauraient pénétrer les antiseptiques, cette désinfection ne pourra être qu'incomplète ; l'asepsie absolue des fosses nasales est un leurre ; dans l'impossibilité de faire bien, il faudra faire le moins mal possible. On a songé à employer préventivement le sérum antiméningococcique, mais la rhinite à méningocoque est une affection purement locale et à un certain point de vue extérieure à l'organisme ; il paraît *a priori* peu probable que le sérum, dont l'action est générale, puisse intervenir efficacement dans les fosses nasales (Kutscher). L'action du sérum, employé ainsi préventivement, ne pourrait être que de préserver le porteur de germes d'une attaque de méningite, en immunisant son sérum sanguin, lieu de passage fréquent du méningocoque entre les fosses

nasales et les méninges ; pratiquement, on arrivera au même résultat en mettant le sujet au repos, en lui évitant toute cause de fatigue ou de refroidissement, en lui évitant en un mot tout ce qui serait susceptible de le placer en état de moindre résistance. Récemment, Netter a recommandé l'emploi de la pyocyanase préconisée par Jehle. Wassermann et Leuchs préparent un sérum desséché qui, entre les mains de Kutscher, aurait fourni des résultats favorables chez huit porteurs de méningocoques. Enfin, selon les indications de Westenhöffer, on pourra recourir à l'ablation prophylactique des végétations adénoïdes chez les enfants (Dornblüth et Recht).

Autant nous étions affirmatif pour toutes les questions touchant le diagnostic, autant nous sommes hésitant quand il s'agit de prophylaxie et devons-nous nous en tenir à des notions générales un peu vagues : l'idéal serait d'obtenir une aseptie rigoureuse des fosses nasales ; reconnaissons qu'actuellement nous ne disposons d'aucun procédé d'une efficacité absolue pour atteindre ce but ; on devra se contenter d'assurer une désinfection, tout imparfaite soit-elle, du naso-pharynx, et on pratiquera l'isolement des porteurs de germes toutes les fois que la chose sera possible.

CHAPITRE VI

Diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale épidémique.

Le diagnostic de la méningite cérébro-spinale sera avant tout un diagnostic bactériologique ; dès que le praticien aura reconnu que le patient est atteint de méningite, il se demandera quel agent pathogène est en cause et devra mettre en œuvre tous les procédés de diagnostic que nous venons d'indiquer. Nous serons forcément bref dans ce chapitre, puisque nous n'avons en somme qu'à répéter ce qui vient d'être dit.

Tout d'abord le médecin pratiquera la ponction lombaire : c'est, en même temps qu'un moyen de diagnostic, un procédé thérapeutique de premier ordre, car la ponction, en donnant issue au liquide sous tension, décomprime le cerveau et soulage les douleurs souvent si intenses. On examinera l'aspect du liquide, limpide ou louche ; on le soumettra à la centrifugation ; du culot de centrifugation on fera deux parts : l'une servira à faire des préparations microscopiques, l'autre à faire desensemencements. Les préparations, s'il s'agit bien de méningite à méningocoque, montreront des polynucléaires remplis de diplocoques Gram-négatifs. L'ensemencement permettra de faire la série de recherches sur l'agglutination et la fermentation des sucres que nous venons d'étudier. Mais ces procédés récla-

ment au moins 48 h. pour fournir une réponse ferme ; généralement on voudra être fixé plus tôt pour faire bénéficier le patient, s'il y a lieu, de la médication sérothérapique (1) ; on pourra en ce cas rechercher si le sérum du malade agglutine une culture authentique de méningocoque de 24 h. V. Lingelsheim a étudié le pouvoir agglutinant du sérum de ses malades de Silésie ; il emploie pour cela des émulsions de méningocoque, fraîches ou stérilisées par la chaleur à 60° ou la formaline ; ces dernières agglutinent aussi bien si ce n'est mieux que les premières. Dans le sérum d'homme normal l'agglutination ne se produit jamais à 1/10, très rarement à 1/5 ; avec le sérum des malades, V. Lingelsheim observe souvent une agglutination à 1/25, 1/50 ; le taux le plus élevé qu'il ait observé fut de 1/100 pour une agglutination nette et de 1/200 pour une agglutination incomplète (2) ; il admet qu'une agglutination à 1/25 suffit pour démontrer la nature méningococcique de l'infection. L'agglutination est très faible ou absente dans les premiers jours de la maladie ; elle augmente dans les jours suivants ; du 6^e au 10^e jour, il y avait 76 cas positifs sur 134, soit 56,7 %. Cette réaction, nous le voyons, n'est pas constante ; son absence ne permettra de tirer aucune conclusion quant à la nature de la maladie ; mais sa présence sera d'un secours précieux pour le diagnostic.

En même temps que l'examen du liquide céphalo-rachidien et du sérum sanguin, on pourra pratiquer la recherche du méningocoque dans les fosses nasales.

Il existe un autre procédé de diagnostic dont nous

(1) Dans le doute, on devra toujours instituer le traitement sérothérapique.

(2) Davis dit avoir observé une agglutination positive à 1/500.

n'avons pas encore parlé et qui est fort usité en Angleterre dans ces dernières années : c'est la recherche du pouvoir opsonique du sérum des malades. En 1903, Wright, au cours d'expériences d'immunisation contre la fièvre typhoïde, rechercha s'il ne se produisait pas dans le sérum des sujets traités des substances spécifiques capables de rendre compte du degré d'immunisation ou de l'état réfractaire. Il observa que des bacilles, après un certain temps de contact avec ce sérum, étaient phagocytés beaucoup plus vite et en beaucoup plus grand nombre par les globules blancs que des bacilles soumis à l'action d'un sérum normal ; ce sérum, qui rendait les microbes plus sensibles à la phagocytose, perdait cette propriété après un chauffage à 56° : Wright donna à la substance active thermalobile le nom d'*opsonine* (de ὀψων mets préparé) parce qu'elle prépare les microbes à l'action des phagocytes. Pour rechercher le pouvoir opsonisant d'un sérum envers un microbe donné (car il se produit des opsonines dans toutes les infections) on a recours à la méthode indiquée par Wright : on soumet les microbes à l'action du sérum incriminé, puis on les met en présence de leucocytes qui les ingèrent ; on répète parallèlement l'opération en se servant d'un sérum normal ; puis on fait des préparations colorées des leucocytes, et on compte le nombre des microbes contenus dans les deux cas à l'intérieur des phagocytes : le rapport indique le pouvoir opsonique : c'est l'*index opsonique*.

Les auteurs anglais ont souvent employé cette méthode qui eut un succès retentissant. Dans les cas de méningite, les résultats fournis par eux paraissent très constants et caractéristiques. Houston et Rankin qui ont étudié la question avec soin ont trouvé en général un index opsonique très élevé dans les cas de méningite cérébro-spinale ;

le pouvoir opsonique du sérum normal est très faible envers le méningocoque, plus faible qu'envers le bacille de Koch ou le staphylocoque ; au contraire le sérum des méningitiques est doué d'un pouvoir opsonique considérable vis-à-vis du méningocoque, $\star$ tel point que certains leucocytes apparaissent littéralement bourrés de microbes. Sur 63 cas qu'ils examinèrent, Houston et Rankin trouvèrent partout, sauf dans un cas, un index opsonique très élevé à partir du 10^e jour, persistant pendant 2 ou 3 semaines, et marchant généralement de pair avec l'agglutination ; cependant cette réaction est plus constante que l'agglutination. Le pouvoir opsonique baisse généralement quand la fièvre est tombée ; mais parfois il peut persister beaucoup plus longtemps. Le liquide céphalo-rachidien, qui n'agglutine pas le méningocoque, est doué également d'un très faible pouvoir opsonique (10 fois moindre que celui du sérum).

Alice Taylor compare au point de vue opsonique des cas de méningite tuberculeuse et de méningite cérébro-spinale : le sérum des malades atteints de méningite tuberculeuse n'a pas de pouvoir opsonique sur le méningocoque tandis qu'il a un pouvoir élevé pour le bacille de Koch, et vice versa. L'index opsonique d'un même malade peut varier selon la race du microbe employé : certaines races sont plus facilement influencées que d'autres ; par conséquent, si un index opsonique élevé doit faire porter avec certitude le diagnostic d'infection méningococcique, l'absence de ce même pouvoir ne doit pas influencer sur le diagnostic, pas plus que le manque d'agglutination.

Böhme a vu chez un de ses malades un index opsonique très élevé qui s'élevait encore à la suite d'une injection de sérum antiméningococcique.

Mac Gregor recommande d'employer pour la recherche du pouvoir opsonique des cultures très jeunes (5 à 6 heures) pour éviter la présence des formes de dégénérescence ; il a rencontré le plus haut index opsonique dans les cas à début brusque et aigu, et qui possédaient également un haut pouvoir agglutinant : d'ordinaire, à un pouvoir agglutinant fort, correspond un index opsonique élevé, et réciproquement à une agglutination faible un index opsonique très bas. Un index élevé est le signe d'une vigoureuse défense de l'organisme contre une infection sévère ; c'est un appoint précieux pour le diagnostic, mais il ne faudrait pas y attacher une trop grande importance au point de vue pronostic, car on a vu la mort survenir dans des cas où l'index opsonique était très élevé.

Kolle et Wassermann et Löhlein ont essayé d'employer la recherche de l'index opsonique pour évaluer le pouvoir curatif et préventif du sérum antiméningococcique ; ils ont vu qu'avec le sérum antiméningococcique de cheval les méningocoques sont plus facilement englobés par les leucocytes ; mais la différence n'est pas assez importante pour qu'on puisse se baser sur cette méthode pour doser la valeur thérapeutique d'un sérum (1).

Selon Vincent et Bellot (2), un diagnostic rapide de la méningite cérébro-spinale pourrait être fait au moyen de la *précipito-réaction*. On sait (3) que le sérum antiméningococcique agglutinant renferme des précipitines ; le sérum

(1) Voir au chapitre suivant les autres procédés de dosage du sérum thérapeutique.

(2) Académie de médecine, séance du 16 mars 1909 et Société médicale des Hôpitaux, séance du 21 mai.

(3) BRUCKNER et CHRISTEANU. *Soc. Biologie*, 23 juin 1906 ; — DOPTER et Raymond KOCH, *Soc. Biologie*, 17 octobre 1908.

précipite la toxine méningococcique ; cette réaction est spécifique au même titre que la réaction agglutinante. Le liquide céphalo-rachidien des méningitiques renferme des extraits microbiens solubles qui peuvent être mis en évidence par l'action d'un sérum précipitant. Vincent et Bellot emploient pour la recherche de cette réaction un sérum préparé par l'injection à un animal de méningocoques autolysés dans l'eau distillée (1) ; ils ajoutent 2 à 5 gouttes de ce sérum à 100 gouttes du liquide céphalo-rachidien centrifugé à examiner ; les tubes sont mis à l'étuve à 38° et au bout de 12 à 24 heures on observe un précipité ou plutôt un louche qui n'existe pas dans les tubes témoins. La précipito-réaction s'est montrée positive entre leurs mains dans 32 cas de méningite à méningocoques. Mais certains liquides céphalo-rachidiens se troublent spontanément à l'étuve (Vincent, Letulle et Lagane) (2) ; d'autre part la même réaction précipitante a été observée, avec le sérum antiméningococcique, dans des cas de méningite à pneumocoque (Vincent, Teissier) (3) et elle s'est montrée négative dans certains cas de méningite méningococcique (Teissier). Enfin, en faisant agir un sérum antiméningococcique sur un extrait de *diplococcus crassus*, M. Dopter (4) a obtenu un précipité, qui, tout en étant moins abondant qu'avec l'extrait méningococcique, était encore parfaitement net ; il est donc probable que dans le cas de méningite à *diplococcus crassus*, la précipito-réaction

(1) M. DOPTEY a démontré que le sérum antiméningococcique antimicrobien seul contient plus de précipitines que le sérum préparé avec des autolysats.

(2) LETULLE et LAGANE. *Soc. Biologie*, 22 mai 1909.

(3) TEISSIER. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 21 mai 1909.

(4) DOPTEY. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 21 mai 1909.

serait positive. Il s'agit vraisemblablement ici d'une réaction de groupe qui n'est pas rigoureusement spécifique. Ajoutons toutefois que, comme contre-épreuve, la réaction s'est montrée négative dans des cas de méningite à streptocoques, staphylocoque, bacille de Koch, de méningite ourlienne et de réactions méningées amicrobiennes (Vincent, Louis) (1).

A la séance de la *Société médicale des hôpitaux* du 11 juin 1909, Vincent fait savoir que le liquide céphalo-rachidien, de même que les extraits méningococciques, perdent très rapidement la faculté d'être précipités par le sérum quand ils sont exposés à la lumière ou à l'oxygène de l'air ; la réaction doit donc être faite aussitôt après que la ponction a été pratiquée ; sinon, on doit conserver le liquide lombaire à la glacière.

(1) *Soc. Biologie*, 22 mai 1909.

CHAPITRE VII

SÉROTHÉRAPIE

Nous avons déjà, au cours de cette étude, parlé à différentes reprises du sérum antiméningococcique au point de vue de l'agglutination et de la précipitation, et nous avons jusqu'ici envisagé son rôle surtout au point de vue du diagnostic. Il nous reste à exposer le pouvoir thérapeutique, antimicrobien et antitoxique des différents sérums actuellement utilisés.

Pour obtenir un sérum agglutinant et précipitant, il suffit de préparer un lapin en lui injectant dans les veines des doses croissantes de culture de méningocoque pendant un mois. Il y a quelques années, presque simultanément, Simon Flexner en Amérique, Kolle et Wassermann en Allemagne, préparèrent un sérum thérapeutique en s'adressant au cheval.

Le sérum thérapeutique doit être antimicrobien et antitoxique ; il faut en effet qu'il agisse non seulement sur les microbes qui circulent dans le liquide céphalo-rachidien, mais encore sur les poisons solubles sécrétés par les microbes vivants ou issus des corps microbiens lors de leur destruction. On prépare donc un sérum antitoxique en injectant aux chevaux de la toxine méningococcique, extrait aqueux centrifugé ou liquide d'autolyse ; ce sérum antitoxique possède sur les microbes un pouvoir agglutinant beaucoup plus faible que le sérum antimicrobien.

Les races de méningocoque étant très nombreuses et présentant de grandes variations de virulence, il serait à craindre qu'un sérum monovalent, préparé avec une seule race de méningocoque, se montrât peu efficace envers un microbe d'une origine différente, et que l'on pût voir par conséquent des variations notables du pouvoir thérapeutique d'un même sérum ; il est donc nécessaire de préparer un sérum polyvalent, au moyen d'un certain nombre de races de diverses origines. Le sérum de Kolle et Wassermann est obtenu par le mélange de trois sérums différents : un premier cheval ou un premier groupe de chevaux fournit un sérum polyvalent, obtenu par l'inoculation de 30 races différentes de méningocoques ; l'immunisation se fait lentement et avec soin pour ne pas déterminer de trop fortes réactions ; un second cheval ou groupe de chevaux, traité par un méningocoque particulièrement virulent, donne un sérum monovalent très actif ; enfin, un troisième sérum, antitoxique, est obtenu par l'injection intraveineuse de toxine au cheval. C'est un mélange de ces trois sérums qui est livré au public comme sérum thérapeutique, après chauffage à 55°, 3 jours de suite pendant 1 heure (ce qui lui fait perdre ses propriétés agglutinantes). Les premières inoculations, qui doivent préparer l'animal, sont faites avec des quantités minimales de cultures stérilisées par la chaleur ; puis on inocule dans les veines des quantités de plus en plus considérables de cultures vivantes. Chaque inoculation est suivie d'une réaction fébrile plus ou moins forte ; il peut arriver qu'après une dernière inoculation les chevaux meurent brusquement par anaphylaxie.

Le sérum de Flexner est préparé d'après un procédé analogue ; il est également polyvalent, antimicrobien et

antitoxique. La première inoculation, qui doit préparer le cheval à supporter les suivantes, est faite sous la peau avec une culture tuée par la chaleur à 60° ; on injecte d'abord 1/4 de culture, puis on augmente rapidement les doses suivantes. Aux injections sous-cutanées succèdent les injections intraveineuses, d'abord 1 öse de culture vivante, puis 2, 3, 5 öse, et 1 culture sur gélose inclinée, jusqu'à une boîte entière ou une boîte et demie. D'autres chevaux reçoivent des injections sous-cutanées ou intraveineuses de liquide d'autolyse, correspondant à la toxine ou extrait aqueux de Wassermann ; on commence par 1 cmc., jusqu'à 3 cmc. ; ces inoculations sont hebdomadaires. Dans ces derniers temps, Flexner est revenu uniquement à la voie sous-cutanée, pour le sérum antitoxique, il injecte successivement au même cheval des microbes vivants et du liquide d'autolyse, à 7 jours d'intervalle. Chaque injection est suivie d'une réaction fébrile modérée, la température s'élevant à 39° ou 39°,5, avec réaction locale assez intense, œdème localisé et parfois abcès stérile.

Le sérum préparé à l'Institut Pasteur par M. Dopter fut d'abord fabriqué d'après le procédé de Kolle et Wassermann, c'est-à-dire par des inoculations intraveineuses de microbes et de toxine. Dernièrement, M. Dopter, pour simplifier la méthode, eut l'idée de supprimer l'injection de toxine, pensant que l'inoculation intraveineuse de microbes vivants serait suffisante pour produire un sérum à la fois antimicrobien et antiendotoxique. L'expérience prouva le bien fondé de la théorie : le sérum ainsi obtenu fournit des résultats thérapeutiques égaux, sinon supérieurs aux résultats dûs au précédent sérum ; dans les expériences sur les animaux ce sérum se montrait plus antitoxique que le sérum préparé avec la toxine et neutralisait la toxine

dans de plus fortes proportions ; le sérum antitoxique neutralisait chez le cobaye 5 doses mortelles d'endotoxine, et le sérum antimicrobien 10 doses mortelles ; enfin, le pouvoir précipitant de ce sérum sur l'extrait méningococcique égalait le pouvoir précipitant du sérum antitoxique. Il y a donc là une simplification importante de la préparation du sérum antiméningococcique.

Le titrage du pouvoir curatif et préventif du sérum présente ici des difficultés que l'on n'avait pas rencontrées pour le titrage du sérum antidiphthérique par exemple. Dans le cas particulier il ne peut être question de la neutralisation d'une ou plusieurs doses mortelles, puisque la dose mortelle n'a pu être déterminée pour une espèce animale donnée ; on se heurte ici à une difficulté matérielle. Rüppel, qui a fabriqué un sérum antiméningococcique à l'usine de Höchst, s'est servi pour le titrer d'une race de méningocoque dont la virulence avait été particulièrement exaltée et qui tuait en 24 heures une souris blanche à la dose de 1/100.000 d'ose dans le péritoine ; malheureusement le cas de Rüppel est resté isolé, et Kolle se demande si, réellement Rüppel a employé dans ses expériences du méningocoque authentique ; aussi ce procédé, qui serait évidemment le plus favorable, est-il inapplicable en pratique.

Quand on injecte des cultures de méningocoque à un animal, le sérum de cet animal acquiert peu à peu des propriétés particulières, antitoxiques et agglutinantes, qui sont proportionnelles (approximativement s'entend) à la quantité de microbes injectée et qui augmentent (1) à mesure que les inoculations se répètent. Ces agglutinines

(1) Jusqu'à un maximum qui ne peut être dépassé.

sont spécifiques : nous avons longuement insisté à leur sujet dans l'un des chapitres précédents, nous avons vu que leur spécificité ne peut être mise en doute, et que la co-agglutination des microbes voisins, gonocoque ou crassus, doit être mise sur le compte d'agglutinines de groupe non-spécifiques. Plus on a injecté de microbes, plus l'animal a été longuement préparé, et plus élevé est le taux d'agglutination de son sérum. Mais rien ne prouve que la formation des agglutinines et celle des anticorps spécifiques (antitoxines) suivent une marche exactement parallèle ; certains sérums dont le pouvoir agglutinant était très élevé se sont montrés peu antitoxiques ; d'autres, dont l'action thérapeutique était énergique, agglutinaient au contraire, très faiblement ; un sérum préparé avec de la toxine seule, et qui est par conséquent fortement antitoxique, est beaucoup moins agglutinant qu'un sérum antimicrobien. Les agglutinines et les anticorps spécifiques n'étant pas des substances identiques ne doivent pas être substituées les unes aux autres pour l'évaluation des propriétés curatives et préventives d'un sérum.

Il fallait donc s'adresser à une méthode dont les résultats fussent plus constants et plus aptes à fournir des renseignements exacts sur le réel pouvoir antitoxique du sérum. Kolle et Wassermann et Bruck s'adressèrent dans ce but à la méthode de fixation du complément de Bordet et Gengou ; cette méthode indique la quantité et la spécificité des corps immunisants existant dans un antisérum. On met en contact dans un tube de verre du sérum antiméningococcique inactivé par un chauffage de 1/2 h. à 56° (ambocepteur), du sérum normal frais de cobaye (complément), et un extrait centrifugé de méningocoques (récepteur libre ou antigène) ; quand le mélange a séjourné

pendant 1 heure à l'étuve à 37°, on ajoute dans le tube un système hémolytique inactif (sérum hémolytique chauffé + globules sanguins) ; on remet le tout à l'étuve pendant 2 heures, puis à la glacière pendant 24 heures.

S'il y a eu dans le premier mélange un ambocepteur spécifique, le complément a été fixé sur le récepteur libre ; par conséquent il ne pourra pas agir sur le système hémolytique ajouté ultérieurement : *l'hémolyse ne se produira pas*. Au contraire, si l'ambocepteur n'est pas spécifique, s'il est absent, ou s'il se trouve dans le mélange en quantité trop faible, le complément ne sera pas fixé dans le premier mélange ; il restera libre et pourra être fixé dans le second mélange sur les globules rouges : *l'hémolyse se produira*. On n'aura, pour titrer le sérum, qu'à rechercher la quantité d'ambocepteur (sérum spécifique), à ajouter au premier mélange pour empêcher l'hémolyse du second mélange.

Les sérums qui sont le plus aptes à fixer le complément sont-ils en même temps les plus puissants au point de vue thérapeutique ? Il ne s'agit plus ici comme dans le phénomène de l'agglutination de substances qui, tout en étant spécifiques, sont accessoires dans les faits d'immunisation ; ce sont les anticorps spécifiques eux-mêmes, antitoxiques, qui interviennent dans cette réaction. De plus, l'expérience clinique a, dans bien des cas, mais non toujours, répondu affirmativement. Les recherches de Krumbein et Schatiloff ont montré que la réaction de fixation du complément était rigoureusement spécifique, plus rigoureusement que celle de l'agglutination ; le tableau suivant, emprunté au mémoire de ces auteurs, en fait foi : dans la première colonne sont indiquées les quantités de sérums ajoutées dans les différents tubes ; les autres colonnes indiquent les extraits microbiens employés :

SÉRUM ANTIMÉNINGOC.	MÉNINGOC.	STAPHYLOC.	STREPTOC.	GONOCOQUE	CATARRHAL.
0.01	+ +	0	0	0	0
0.007	+ +	0	0	0	0
0.00½	+	0	0	0	0
0.001	0	0	0	0	0
0.0007	0	0	0	0	0

La fixation du complément ne se produit qu'en présence de récepteurs méningococciques ; les autres récepteurs microbiens n'exercent aucune action. Si, au lieu de sérum antiméningococcique, on emploie des antisérums gonococcique, streptococcique, cholérique, etc., la fixation du complément n'a pas lieu.

Dans la recherche de la fixation du complément, on peut employer comme antigène les corps microbiens entiers (Bordet et Gengou) ; Neufeld et Händel s'en débarrassent par centrifugation avant de faire intervenir le système hémolytique ; on peut également employer l'antigène sous forme d'extrait microbien (Kolle et Wassermann) ; les résultats obtenus sont tous identiques (Krumbein et Schatiloff). On fait deux séries d'expériences : dans l'une, on emploie une quantité constante d'antigène (0,1 cmc.) et des quantités décroissantes de sérum (0,7 à 0,001) ; dans l'autre le sérum est employé en quantité constante et l'antigène en quantité décroissante.

Les résultats obtenus par cette méthode donneront des indications sur la valeur thérapeutique d'un sérum ; mais ces indications seront loin d'être péremptoires ; elles seront toutes relatives ; en effet, Neufeld a démontré, et beaucoup

d'autres l'ont également observé, que la teneur d'un sérum en anticorps ne saurait préjuger en rien de sa valeur thérapeutique. Wassermann lui-même reconnaît que cette méthode ne constitue qu'un pis-aller, et que l'on ne saurait avec certitude établir expérimentalement la valeur curative et préventive d'un sérum, tant que l'on n'aura pas réussi à obtenir la dose de méningocoque mortelle pour un animal donné : dans ce cas seulement on pourra déterminer avec certitude la quantité de sérum capable de neutraliser la dose mortelle.

Kolle et Wassermann, Bruck, Krumbein et Schatiloff, ont remarqué que les substances spécifiques décelées par la méthode de Bordet-Gengou diminuaient assez rapidement dans le sérum ; la diminution du pouvoir immunisant, démontrée par la fixation du complément, se produit plus rapidement dans les sérums liquides phéniqués que dans les sérums desséchés ; elle se produit aussi plus vite que la diminution du pouvoir agglutinant. Aussi Kolle et Wassermann, Krumbein et Schatiloff, recommandent-ils de ne pas employer en thérapeutique un sérum fabriqué depuis plus de 3 mois, ce qui est peut-être un peu exagéré. De plus, les substances qui fixent le complément sont détruites par un chauffage de 1 heure à 60°, ce qui n'est pas le fait des vrais ambocepteurs, lesquels sont thermostabiles ; aussi Krumbein et Schatiloff, s'appuyant sur la thermolabilité de ces substances et sur leur absence dans le sérum fortement immunisant de Rüppel, les considèrent-ils, non comme de véritables ambocepteurs, mais comme des substances spécifiques d'une nature particulière.

Depuis que le sérum antiméningococcique est préparé sur une grande échelle, il a été employé dans un but thérapeutique en Allemagne, en Angleterre, aux Etats-Unis et

plus récemment en France. Comme nous ne faisons pas ici une étude clinique de la maladie, nous n'entrerons pas dans le détail des observations ; nous nous contenterons d'exposer l'action du sérum dans la méningite cérébro-spinale et de comparer entre elles les diverses statistiques qui ont été publiées avant et après l'emploi raisonné du sérum.

Le sérum n'est guère entré dans la pratique courante que depuis 2 ou 3 ans ; son emploi ne s'est généralisé que tout dernièrement ; jusqu'à l'année 1909, dans chaque épidémie, un certain nombre de malades étaient traités selon les anciennes méthodes, tandis qu'une partie seulement bénéficiaient du nouveau traitement sérothérapique ; il est donc facile de comparer les anciennes statistiques aux nouvelles, et dans les dernières épidémies les cas traités par le sérum aux cas non traités ; dans ces conditions, la diminution de la mortalité ne pourra pas être attribuée à un abaissement, d'ailleurs peu probable, de la virulence du méningocoque.

Jusqu'à ces 2 ou 3 dernières années, le taux moyen de la mortalité par méningite cérébro-spinale oscillait autour de 70 % ; les mortalités de 80, 85, 90 % n'étaient pas rares ; moins souvent la mortalité descendait à 60,50, exceptionnellement à 40 % ; bien souvent aussi les malades qui échappaient à la mort ne revenaient pas à la *restitutio ad integrum* ; ils conservaient de leur maladie des séquelles particulièrement graves, cécité, surdité ; fréquemment chez les jeunes enfants persistait une hydrocéphalie chronique qui déterminait la mort au bout de plusieurs mois. A New-York en 1906 il y eut 2755 cas et 2026 décès, soit une mortalité de 73,5 % ; en 1907, quand l'épidémie était déjà à son déclin, on constatait 828 cas et 642 décès (77,5 %) : la virulence du méningocoque ne baissait donc pas ; au

début de 1908 la statistique enregistre encore 253 cas sporadiques avec 182 décès (71,9 %) ; à Belfast en 1907-08, 275 cas sont traités par les anciennes méthodes et fournissent une mortalité de 72,3 % ; à la même époque, une épidémie de 200 cas au Transvaal donne un pourcentage de 74 % (Turnour) ; en Allemagne, en France, les chiffres recueillis dans les différentes épidémies étaient comparables. La méningite cérébro-spinale pouvait être regardée comme l'une des maladies les plus meurtrières.

Dès que l'on commença à appliquer systématiquement le traitement par le sérum, la mortalité baissa brusquement. Voyons d'abord ce qui se passa en Amérique, où Flexner, à la faveur d'épidémies partielles à New-York, à Philadelphie, dans l'Ohio, reliquats de la grande épidémie de 1904-1906, put expérimenter sur un assez grand nombre de cas l'action de son sérum. A Akron, dans l'Ohio, se produisit au printemps de 1907 une petite épidémie qui porta sur 20 cas ; de ces 20 cas, 9 furent traités en ville sans sérum, il y eût 8 décès ; la maladie n'avait rien perdu de sa gravité et le méningocoque était resté aussi virulent que les années précédentes ; 11 furent traités à l'hôpital par le sérum, après diagnostic bactériologique : il y eut 3 décès et 8 guérisons, et parmi les 3 décès étaient 2 cas foudroyants chez lesquels la mort survint avant que l'action du sérum ait eu le temps de se faire sentir (la mortalité se trouvait donc sous l'influence du traitement abaissée de 89 à 27,3 %) ; dans un autre village de l'Ohio, Castalia, 18 personnes de tout âge furent à la même époque atteintes de méningite : au début de l'épidémie, alors qu'il n'y avait pas encore de sérum, 12 malades succombèrent, 3 seulement guérirent ; les 3 autres malades furent traités par le sérum et guérirent. A Cleveland, sur 16 malades traités,

11 guérissent, soit 68,65 % ; encore faut-il noter que plusieurs de ceux qui moururent avaient été traités trop tard et que deux d'entre eux moururent d'hydrocéphalie chronique. A Philadelphie, 4 malades sur 5 guérissent ; celui qui succombe présente à l'autopsie, en dehors des lésions de méningite, de la broncho-pneumonie, de l'hépatite interstitielle et de la pleurésie ; à Belfast 21 cas et 18 guérissons (1). Dans la petite épidémie de Porterville, 16 personnes sont atteintes : 12 sont traitées sans sérum, 11 meurent (mortalité de 91,6 %) ; 4 reçoivent du sérum, un seul décès (25 %). Au même moment avaient lieu en Ecosse et en Irlande des épidémies très meurtrières avec une mortalité moyenne de 70 % ; au moment où débute le traitement sérothérapique, un certain nombre de malades sont encore traités par les anciennes méthodes et donnent une mortalité de 80 à 90 % ; 71 sont traités par le sérum, la mortalité tombe à 26,7 % et si l'on écarte quelques cas foudroyants qui n'avaient réellement pu bénéficier du sérum, à 20 %. Flexner, dans un travail d'ensemble, publie une statistique qui porte sur près de 400 cas (2) (exactement 393), malades de tout âge : il y a 295 guérissons et 98 décès, soit en bloc une mortalité de 25 % ; en comparant aux statistiques précédentes, on voit que la mortalité a baissé des 2/3.

Si nous examinons de plus près les résultats obtenus par Flexner, Jobling et leurs collaborateurs, et les observations

(1) KOPLIK, en soignant les malades par les bains chauds, a une mortalité de 51,3 % sur 74 malades ; il traite 11 malades avec le sérum de Flexner et n'en perd que 2. Dunn, à Boston, voit la mortalité chez les enfants passer de 70 % à 18 %.

(2) Le nombre total des cas traités était de 442, mais Flexner élimine de sa statistique 49 cas qui étaient moribonds au moment de l'injection de sérum et qui, par conséquent, n'avaient pu en bénéficier.

qu'ils ont publiées à ce sujet, nous voyons que l'action du sérum s'exerce sur les deux facteurs, le malade et l'agent pathogène. Le pourcentage de la mortalité montre dès le premier abord quelle est l'influence considérable exercée par le sérum sur la marche de la maladie : non-seulement la maladie guérit dans une proportion jusqu'alors inconnue, mais la durée de la maladie est fortement diminuée ; naguère les cas qui guérissaient traînaient pendant des semaines et des mois et aboutissaient souvent à une guérison imparfaite, assombrie par des séquelles incurables (cécité, surdité) ; actuellement il n'en est plus de même : au point de vue de la durée des phénomènes aigus, Flexner a dépouillé avec soin 228 observations, et a constaté que la durée moyenne de ces symptômes était de 11 jours ; au point de vue des séquelles permanentes, il n'a observé sur les 295 cas guéris, que 7 fois la surdité, 1 fois la cécité et la surdité, 1 fois du déficit intellectuel et 1 fois de la choroïdite ; encore fait-il remarquer que plusieurs fois l'apparition de la surdité, en général précoce, avait précédé l'intervention sérothérapique.

A l'injection du sérum succède un bien-être presque immédiat : les douleurs de tête, ordinairement si violentes, cèdent rapidement, diminuent d'intensité ou disparaissent ; enfin, phénomène plus important, la fièvre, en général, tombe brusquement ; la guérison peut parfois succéder à une seule injection, par une crise brusque ; plus souvent, après quelques heures de détente de tous les symptômes aigus, la fièvre se rallume et la céphalée reparaît ; une deuxième injection, puis une troisième ; une quatrième, sont nécessaires, selon la gravité de l'atteinte, suivies chacune d'une amélioration qui pourra être définitive. Dans l'épidémie d'Akron, sur les 8 cas qui guérirent, 3 se termi-

nèrent brusquement par crise, l'un après deux injections, les 2 autres après une seule : au moment de l'injection, la température est élevée ; moins de 24 heures après, la température est revenue à la normale et l'état général est excellent ; l'un d'eux est convalescent au second jour, l'autre au quatrième, le dernier au sixième jour de la maladie. Les 5 autres cas évoluèrent plus lentement par lysis ; si nous examinons l'un de ces cas, particulièrement grave, concernant une fillette de 12 ans atteinte le 1^{er} mai 1907, nous voyons que les premières injections furent suivies d'une amélioration qui ne persista pas ; la première injection fut accompagnée de convulsions (peut-être le sérum, injecté en trop grande quantité, avait-il amené de la compression cérébrale) ; ce n'est que le 25 mai qu'une nouvelle injection fut suivie d'une amélioration qui persista pendant une semaine, avec température normale et bon état général ; une rechute survint le 3 juin, et le méningocoque reparut dans le liquide céphalo-rachidien ; une injection de 15 cmc. de sérum amena une sédation complète et définitive de tous les symptômes ; dès lors il n'y eut plus de rechute et la guérison fut complète à la fin de juin. Entre ce cas très grave qui ne guérit que lentement après avoir reçu 82 cmc. de sérum et les cas qui sont jugés par crise après une seule injection, il peut y avoir tous les intermédiaires : mais toujours à chaque injection succèdent un abaissement de température et une amélioration de l'état général qui durent plus ou moins longtemps et peuvent être définitifs. Les rechutes, qui peuvent toujours se produire, sont pourtant moins nombreuses avec le traitement par le sérum et sont également justiciables du sérum : sur 19 cas de rechutes authentiques consignés par Flexner, on trouve 14 fois la guérison ; avec un diagnostic

précis et un traitement énergique, on peut donc arriver à guérir ces rechutes dans la même proportion que la maladie primitive.

L'âge est un facteur de grande importance : on sait que chez les enfants au-dessous d'un an la méningite cérébro-spinale revêt une gravité extrême et que chez eux le pronostic est presque toujours fatal : Holt a observé la mort 20 fois sur 20 cas, Koplik 23 fois sur 27. Or, dans la statistique de Flexner, nous voyons que sur 22 malades âgés de moins d'un an, 11 guérissent ; la mortalité n'est plus que de 50 %, au lieu de 90 ou 100 % ; et encore, parmi ceux qui moururent, un certain nombre, au moment où le traitement sérothérapique leur fut appliqué, étaient arrivés à une phase ultime de la maladie, et plusieurs avaient de l'hydrocéphalie ; un seul se trouvait dans la première semaine de la maladie. Ceux qui guérissent étaient aussi gravement atteints, mais soumis plus tôt aux injections de sérum ; certains durent recevoir jusqu'à 150 cmc. de sérum. Entre 1 et 3 ans, 11 malades guérissent sur 19 (mortalité de 42 %) alors que d'après les anciennes statistiques la mort survient presque fatalement chez les malades de cet âge. C'est entre 5 et 10 ans que les résultats furent les plus favorables (mortalité de 11,4 % sur 79 cas, puis entre 10 et 20 ans (23,8 %), et entre 2 et 5 ans (23, 5 % et au-dessus de 20 ans (26,4 %).

Plus encore que l'âge du malade est importante l'époque de la première injection de sérum ; cette injection doit se faire le plus près possible du début de la maladie ; aussitôt que le diagnostic de méningite cérébro-spinale est porté par l'un des procédés que nous avons indiqués, le traitement sérothérapique doit être institué. Flexner a divisé ses malades en trois catégories suivant la date de la pre-

mière injection : dans un premier groupe, l'injection a eu lieu du 1^{er} au 3^e jour de la maladie, et la mortalité a été de 16,5 % ; un second groupe renferme les cas qui ont été traités entre le 4^e et le 7^e jour, avec 23,8 % de mortalité ; enfin, les cas traités au delà du 7^e jour constituent le troisième groupe qui fournit une mortalité plus élevée de 35 %. On voit par là l'intérêt primordial qu'il y a à ne pas perdre de temps avant d'instituer le traitement.

Nous venons de voir qu'au moment d'une rechute les méningocoques avaient reparu dans le liquide céphalo-rachidien : ceci nous conduit à parler de l'action du sérum sur le méningocoque. Le sérum doit être apporté *in loco dolenti*, c'est-à-dire dans la cavité céphalo-rachidienne, par injection dans le cul-de-sac lombaire : la même aiguille qui sert à faire la ponction lombaire servira à l'injection du sérum. Injecté sous la peau ou dans les veines, le sérum est sans action sur la marche de la méningite : il ne pourrait agir que contre la septicémie méningococcique qui passe au second plan. A Belfast, pendant l'épidémie de 1907, 275 malades atteints de méningite cérébro-spinale furent soignés à l'hôpital et fournirent une mortalité totale de 72,3 % ; parmi eux, 69 furent traités par des injections sous-cutanées de différents sérums provenant d'Allemagne, et la mortalité resta la même (74 %) ; plus tard, Robb traita 90 malades selon la méthode intraspinale de Flexner et de Wassermann et la mortalité descendit à 30 % ; la maladie était tout aussi grave, puisque un certain nombre de malades qui ne furent pas soumis au traitement sérothérapique donnèrent une mortalité de 80 %. Mackenzie et Martin, à la même époque, traitèrent aussi quelques malades (16) par des injections sous-cutanées de sérum ; la mortalité fut de 87,5 % ; d'autres, traités par l'expecta-

tive, succombèrent dans une proportion de 92 %. Le bénéfice des injections sous-cutanées est donc absolument nul.

Du reste, l'injection de sérum dans les veines ne ferait qu'augmenter les propriétés antitoxiques du sérum sanguin du malade, lesquelles, nous l'avons vu, existent déjà et n'agissent pas sur le liquide céphalo-rachidien. Dans la méningite cérébro-spinale, le sérum sanguin est agglutinant et antitoxique (et la recherche de ce pouvoir agglutinant peut être un moyen de diagnostic), alors que le liquide céphalo-rachidien, où se trouvent les méningocoques virulents, n'est ni agglutinant ni antitoxique ; c'est dans ce liquide, au niveau des méninges, siège de la maladie, que doit être porté le sérum spécifique ; le sérum, injecté dans les veines ou sous la peau, ne peut exercer son action au niveau du liquide céphalo-rachidien. Le sérum sanguin des malades étant agglutinant et antitoxique, Mackenzie et Martin (de Glasgow) eurent l'idée de l'employer dans le traitement de la méningite en injection intraspinale : ils prennent une certaine quantité de sang à un jeune homme récemment guéri de méningite, et se servent du sérum ainsi obtenu dans un but thérapeutique : les deux premiers malades qu'ils traitèrent de cette façon guérèrent ; ils traitèrent de même 14 autres malades, dont 8 guérèrent ; enfin 2 malades reçurent dans leur cul-de-sac lombaire des injections de leur propre sérum sanguin et guérèrent. Ces faits ne sont pas assez nombreux pour qu'on en puisse tirer une conclusion ferme ; autrement nombreux et probants sont les faits qui attestent l'efficacité du sérum thérapeutique de cheval.

L'aiguille étant enfoncée dans le cul-de-sac lombaire, il faut, préalablement à toute injection, retirer autant de liquide céphalo-rachidien que l'on doit injecter de sérum ;

sinon, il se produirait des symptômes graves de compression cérébrale et la vie du malade pourrait être de ce fait en danger. Il faut injecter aux enfants 10 à 20 cmc., chez les adultes 20 à 40, et répéter les injections aussi souvent qu'il en est besoin ; certains malades recevront 100, 200, jusqu'à 3 ou 400 cmc. Avant l'injection, le sérum est réchauffé à la température du corps ; après l'injection, le malade est placé en position légèrement déclive, les pieds un peu plus haut que la tête, de façon que le sérum diffuse plus facilement et atteigne les méninges crâniennes.

La ponction lombaire donne issue à un liquide louche, trouble, épais, rarement clair ; dans ce liquide trouble, les polynucléaires sont abondants (il y a parfois, mais très rarement, lymphocytose au lieu de polynucléose), mais pour la plupart altérés, vacuolaires, présentant de la karyolyse ; ils renferment des méningocoques ; d'autres méningocoques sont libres dans le liquide : ces diplocoques se colorent facilement et de façon intense ; ensemencés sur milieux appropriés, ils cultivent avec la plus grande facilité. Après une injection de sérum, et surtout après la 2^e et la 3^e, le liquide s'éclaircit notablement, les polynucléaires sont moins nombreux, mais ceux qui persistent dans le liquide ne présentent plus les mêmes altérations ; la phagocytose est plus intense ; à l'intérieur des globules blancs on voit en grand nombre des méningocoques en voie de destruction ; les microbes qui sont restés libres dans le liquide se colorent mal ; leurs contours paraissent flous, nuageux ; les ensemencements restent stériles ; la vitalité de l'agent pathogène est gravement compromise. A chaque nouvelle injection le liquide s'éclaircit davantage et les méningocoques diminuent de nombre pour bientôt disparaître complètement. Dans certains cas, très graves,

où le liquide, après quelques jours de maladie, reste clair et ne contient que des microbes en liberté sans cellules, une injection de sérum amène une réaction leucocytaire qui se traduit par une assez forte polynucléose du liquide : celui-ci devient trouble et la phagocytose s'exerce ; peu à peu, sous l'influence du traitement, le liquide s'éclaircit à nouveau et les méningocoques disparaissent. A mesure que les leucocytes disparaissent du liquide céphalo-rachidien, leur nombre diminue également dans le sang et revient en peu de temps à la normale. Si une rechute se produit, le liquide céphalo-rachidien redevient trouble, les méningocoques reparaissent et sont de nouveau décelables par la culture, jusqu'à ce que les injections de sérum les fassent définitivement disparaître.

L'action du sérum s'exerce donc à la fois sur l'organisme en excitant la phagocytose, et sur le microbe en diminuant sa vitalité.

Flexner n'a pas observé, par l'emploi de son sérum, de phénomènes d'anaphylaxie ni d'accidents sériques, si ce n'est parfois l'apparition d'érythèmes.

Le sérum de Kolle et Wassermann, employé en même temps en Allemagne, fournit des résultats identiques, le mode d'emploi étant le même. La découverte du sérum étant postérieure à la grande épidémie de 1904-06, le traitement sérothérapique n'a pu être utilisé en Silésie ; mais, depuis cette épidémie, il y eut chaque année un grand nombre de cas sporadiques et de petites épidémies qui furent justiciables de ce traitement ; les cas recueillis par Wassermann, Lévy, Hohn et leurs collaborateurs sont en tout point superposables aux cas observés par Flexner et ses collaborateurs anglais et américains. Jochmann a, en 1906, une mortalité de 29 % ; Wassermann, en 1907, une mor-

talité de 47 % ; à Essen, les cas traités par Lévy en 1907 fournissent une mortalité de 11,70 %, tandis que la mortalité chez les malades non traités s'élevait à 78,5 %. Krohne traite 22 cas avec 6 décès ; en 1907, Többen traite 29 cas avec 10 décès ; en 1908, 15 cas avec 1 seul décès. En 1908, Hohn observe 90 malades à Essen : 49 ne reçoivent pas de sérum et meurent dans la proportion de 61 % ; 41 sont traités par le sérum et la mortalité tombe à 12 %.

En résumé, nous voyons un total de 148 cas traités par le sérum avec une mortalité de 18,2 %. L'injection de sérum sous la peau n'est suivie d'aucune amélioration (Lévy) ; les injections sont intraspinales ; la dose moyenne chez les enfants ne doit pas être inférieure à 20 cmc., les adultes peuvent recevoir jusqu'à 40 cmc. (Lévy) ; Wassermann recommande, en cas de nécessité, de faire des injections quotidiennes. Dans les observations des auteurs allemands, comme dans celles des Américains, nous voyons l'injection suivie d'un brusque abaissement de température et de la sédation des symptômes aigus ; le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit et les méningocoques perdent leur virulence et leur vitalité en même temps qu'ils se colorent plus difficilement dans les préparations.

Parmi toutes ces observations identiques, la seule note discordante est fournie par Currie et Macgregor, médecins de l'hôpital Belvidere à Glasgow, qui observèrent 330 cas de méningite cérébro-spinale : 225 ne reçurent pas de sérum : la mortalité fut de 79,5 % ; 105 furent traités par des sérums de provenances diverses, et la mortalité fut de 64,8 % ; le bénéfice ne paraît pas ici considérable. A quoi attribuer cet échec de la méthode ? L'épidémie était-elle particulièrement grave ? Ce n'est guère probable,

car la mortalité des cas non traités n'excède pas celle des autres épidémies ; peut-être le sérum employé était-il trop ancien ; puis les auteurs nous disent que le sérum était injecté tantôt sous la peau, tantôt dans les veines, tantôt dans le canal rachidien ; les injections souvent répétées étaient faites sous la peau : or, nous avons vu que les injections de sérum, quel qu'en soit leur nombre, devaient toujours être faites dans le canal rachidien (Wassermann, Flexner), et que le danger d'anaphylaxie était illusoire (Flexner), même si le traitement se prolongeait pendant des semaines. Il nous manque donc des éléments importants pour juger la méthode suivie par Currie et Macgregor et nous ne pouvons déduire de leur échec aucune conclusion contre le traitement sérothérapique convenablement institué.

En France, pour la première fois, en 1909, le sérum antiméningococcique (de Dopter et de Flexner) fut employé dans un grand nombre de cas et fournit des résultats comparables, sinon supérieurs, à ceux qui avaient été observés en Amérique et en Allemagne. Pendant les premiers mois de 1909, il y eut par toute la France un certain nombre de cas isolés et en certains points de véritables épidémies, surtout à Evreux, à Rennes, à Paris et dans la banlieue parisienne (principalement autour de la Bastille et dans la plaine-Saint-Denis) ; des cas isolés éclatèrent presque simultanément dans un certain nombre de garnisons (Verdun, Saint-Mihiel, Saint-Quentin, Compiègne, Vannes, Brest, Cherbourg, Toulon, Rennes, Caen, etc.). Dans la plupart des cas le traitement sérothérapique fut institué à temps et donna des résultats excellents ; les cas qui n'avaient pu bénéficier du traitement servirent de témoins et contrôlèrent la gravité de la maladie.

Netter (1) a eu l'occasion de traiter 48 cas de méningite cérébro-spinale par le sérum antiméningococcique (de Flexner, de Dopter, de Kolle) : la mortalité totale fut de 13 décès, soit 27 % ; mais si l'on élimine 3 cas où la mort fut causée par une maladie surajoutée et 1 cas où le malade était moribond au moment du traitement, le pourcentage de la mortalité n'est plus que de 20 %. A la plaine Saint-Denis, les 4 premiers malades ne furent pas traités par le sérum et tous succombèrent ; 4 autres reçurent les injections de sérum et guérirent. Selon Netter, la proportion des séquelles, avant le traitement par le sérum, était de 23,5 % ; elle est tombée maintenant à 2,85. De même que Flexner, Netter observe que les chances de succès de la méthode sérothérapique augmentent à mesure que les sujets sont plus avancés en âge : chez 11 enfants au-dessous d'un an, il y eut 6 morts, ce qui correspond bien aux résultats observés par Flexner sur un plus grand nombre de cas (mortalité de 50 %).

Siredey (2) rapporte 3 cas de méningite traités par le sérum : les 2 premiers, moribonds au moment de l'injection, succombèrent peu de temps après, mais le troisième, quoique très gravement atteint, guérit parfaitement. Barbier et Vaucher observent d'abord 3 cas non traités par le sérum avec 1 décès et 2 guérisons, dont l'une incomplète (surdité), puis 4 cas traités par le sérum de Dopter (dont un cas à début foudroyant) qui guérirent tous les 4 sans séquelle. Dans la statistique de Comby, nous voyons un malade non traité qui meurt et 12 traités par le sérum qui donnent 10 guérisons ; les années précédentes il y avait

(1) *Société médicale des Hôpitaux*, 14 mai 1909.

(2) *Société médicale des Hôpitaux*, 26 février.

en 11 décès sur 15 cas, 23 cas de Teissier traités par différents sérums fournissent une mortalité de 30 %. A Rennes il y a une petite épidémie qui porte sur 18 cas ; 14 personnes sont d'abord atteintes avant que l'on ait eu le temps d'avoir du sérum : il y a 10 décès ; puis 4 cas (dont 1 particulièrement grave) sont traités par le sérum de Dopter et se terminent tous par la guérison.

A Evreux (1) les premiers cas se produisirent dans la garnison ; puis il y eut quelques cas dans la population civile, chez des personnes en rapport avec l'élément militaire. De la fin de janvier à la fin de mars il y eut dans Evreux 43 cas, et, en y joignant d'autres cas épars dans le département de l'Eure, on arrive à un total de 48 cas. Tous ne furent pas traités par le sérum ; les premiers surprirent par leur début brusque ; il y eut d'abord à Evreux 5 cas qui ne furent pas traités et se terminèrent tous par la mort ; puis le traitement sérothérapique (sérum de Dopter) fut institué, et à la date du 9 mars (Vaillard, Académie de médecine), il y a 16 guérisons sur 18 cas. Sur les 48 cas de toute l'épidémie, 24 ne purent être soumis au traitement et se terminèrent 16 fois par la mort (66,6 %) ; 24 cas, parmi lesquels 3 enfants, bénéficièrent du sérum : il n'y eut que 4 décès (l'un des malades qui succombèrent était moribond au moment de l'injection) soit 16,6 %.

Enfin la statistique totale de Dopter à ce jour, qui comprend tous les cas traités en France par son sérum, porte actuellement sur 170 cas, ayant donné 26 décès, soit 15,5 %. En défalquant 11 cas injectés in extremis, la mortalité tombe à 10,2, ce taux est assurément le moins élevé qui ait été obtenu.

(1) VAILLARD. *Académie de Médecine*, 27 avril 1909.

Dans les cas traités en France par les sérums de Dopter et de Flexner, la maladie suit une marche identique à celle que nous avons déjà notée d'après les observations allemandes et américaines ; on observe, dans la majorité des cas, après l'injection, un abaissement notable de la température, une diminution de la raideur de la nuque, du signe de Kernig et de la céphalée ; la durée de la maladie est notablement abrégée ; le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit après chaque injection ; les méningocoques diminuent de nombre, il perdent la netteté de leurs contours et leur affinité pour les colorants ; lesensemencements restent stériles.

Netter, Widal, Dopter, Lévy (d'Essen), Dunn (de Boston) recommandent de faire systématiquement les injections de sérum (30 cmc.) pendant 3 ou 4 jours de suite ; Wassermann, au contraire, préfère, si les symptômes s'amendent après une première injection, attendre une réapparition de ces symptômes pour faire une nouvelle injection.

On voit donc par l'examen de toutes les statistiques publiées en France, en Allemagne, en Angleterre et en Amérique que, depuis l'institution du traitement sérothérapique, le pronostic de la méningite cérébro-spinale a changé du tout au tout ; la mortalité, de 70 ou 80 $\%$, est tombée à 30,20 ou même 10 $\%$. Avec un traitement institué à temps de façon suffisamment énergique (au moins 30 cmc. de sérum chez l'adulte et 15 à 20 chez l'enfant) on a de grandes chances d'enrayer la marche de la maladie et de diminuer considérablement le nombre des séquelles.

CONCLUSIONS

La méningite cérébro-spinale épidémique est une maladie spécifique causée par un agent pathogène bien déterminé, le *méningocoque*, découvert et décrit par Weichselbaum, en 1887, sous le nom de *diplococcus intracellularis meningitidis*.

D'autres microbes pyogènes peuvent produire des méningites cérébro-spinales, mais non pas la méningite cérébro-spinale épidémique.

Le méningocoque, agent spécifique de la méningite cérébro-spinale, est un diplocoque Gram-négatif ressemblant au gonocoque ; il pousse à 37° sur des milieux contenant de l'albumine humaine (au moins pendant les premières générations) ; il fait fermenter le glucose et le maltose et est agglutiné par un sérum spécifique, caractères importants pour le diagnostic.

Le méningocoque est très sensible à la chaleur, au froid, à la dessiccation et à l'action des antiseptiques.

L'expérimentation sur les animaux de laboratoire est difficile ; la dose minima mortelle ne peut être déterminée avec certitude ; la mort est plutôt le fait d'un empoisonnement par les toxines microbiennes que d'une véritable infection. Néanmoins on est parvenu à produire la méningite chez des singes par inoculation directe du méningocoque dans le liquide lombaire.

Chez l'homme, la méningite cérébro-spinale peut être considérée souvent comme une septicémie, avec localisation

au niveau des méninges ; on rencontre le méningocoque dans le sang, les viscères et les séreuses articulaires ; la porte d'entrée est le rhino-pharynx.

Le méningocoque, par ses caractères de coloration, de culture, de biologie générale, se rapproche de certains diplocoques, en particulier du gonocoque : l'épreuve de l'absorption des agglutinines et des précipitines dans les expériences de coagglutination du méningocoque et du gonocoque jointe à l'épreuve de la fixation du complément et à la fermentation des sucres, montre que l'on a affaire à deux microbes spécifiquement distincts.

Le méningocoque doit être distingué par l'agglutination, les caractères de culture et la fermentation des sucres des autres diplocoques Gram-négatifs (pseudo-méningocoques) qui vivent à côté de lui dans le rhino-pharynx.

Le soi-disant méningocoque de Jøger-Heubner, qui diffère du vrai méningocoque par tous ses caractères de coloration et de biologie, doit en être absolument séparé ; l'identification de ces deux germes, sous le nom de méningocoque de Weichselbaum-Jøger, consacre une erreur ; le méningocoque de Jøger doit dorénavant porter le nom de *diplococcus crassus* que lui a donné von Lingelsheim.

La méningite cérébro-spinale est une maladie épidémique et contagieuse ; la transmission de la maladie se fait, soit directement par le malade, soit le plus souvent, par l'intermédiaire d'individus sains *porteurs de germes*. Parmi les conditions de réceptivité, les unes nous sont plus ou moins bien connues (influence de l'âge, tempérament lymphatique, fatigue, froid) ; les autres sont encore inconnues.

La prophylaxie doit se faire par l'isolement des malades et des porteurs de germes et la désinfection, autant que possible, du rhino-pharynx.

Le diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale repose essentiellement sur la recherche du méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien et les fosses nasales du malade ; l'agglutination du méningocoque par le sérum sanguin du malade et la recherche du pouvoir opsonique de ce sérum ainsi que la précipito-réaction pourront rendre des services.

En Allemagne, en Amérique et plus récemment en France on a préparé des sérums thérapeutiques par l'injection de microbes et de toxine à des chevaux ; l'injection du sérum au malade doit être faite dans le liquide céphalo-rachidien, le plus près possible du début de la maladie ; les statistiques publiées depuis deux ans montrent que la mortalité a considérablement baissé sous l'influence du traitement sérothérapique.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Le Président de la Thèse,
CHAUFFARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- Albrecht et Ghon. — Zur Frage der morphol. und biolog. Charakterisierung des Meningococcus intrac. *Centr. f. Bakt. (Orig.)*, 1903.
- Andrewes. A case of acute meningococcal septicæmia. *The Lancet*, 28 avril 1906.
- Arkwright. On the occurrence of micr. catarrhalis in normal and catharral noses and its differenciation. *The Journal of Hygiene*, janv. 1907.
- On variation of the mening. and its differenciation from other cocci occurring in the cerebro-spinal fluid. *The Journal of Hygiene*, avril 1907.
- Assimis. Mén. cér.-sp. épid. : Quelques cas observés à la clinique du Prof^r Delyannis. *Presse médicale*, 1898.
- Ballner et Reibmeyer. *Arch. f. Hyg.*, 1908, Bd, 64.
- Berg. Diagnostic différentiel de la mén. cér.-sp. épid. *Medical record*, 30 mai 1908.
- Bettancourt et França. Über die Men. cer. sp. epid. und ihren specific Erreger. *Zeitsch. f. Hyg.* 1904.
- Bezançon et Griffon. Caract. distinctifs entre le mén. et le pneumoc. par la culture dans les sérums. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1898.
- Birnie et Smith. *Americ. Journ. of the Med. science*, oct. 1907.
- Böhme (A.). Untersuchungen über Opsonine ; Meningitis untersuchungen. *Münch. med. Woch.*, 14 juillet 1898.
- Bonome. Über die Unterscheidungsmerkmale zwischen dem Streptococcus der Epid. cer.-sp. mening. und dem. diploc. pneumoniæ. *Centr. f. Bakt.*, 1890.
- Zur Aetiologie der Men. cer.-sp. epid. *Beitrage. zur path. Anat.* 1890.
- Bordoni-Uffreduzzi. La men. cer.-sp. epid. a Milano nella primavera 1907. *Rendiconti de Reale Istituto Lomb. di scienze e lettere*, 1907.
- Bruckner. Sur le micr. catarrhalis de Pfeiffer et ses relations avec le groupe gono-méningo. *Soc. biologie*, 19 mars 1908.
- Sur la fermentation des sucres par le méning. et le catarrhalis. *Soc. biologie*, 16 avril 1908.

- Bruckner et Christeau. Sur l'agglutination du gonocoque par un sérum spécifique, *Soc. biol.*, 19 mai 1906.
- Agglutination du méningocoque par un sérum spécifique. *Soc. biol.*, 26 mai 1906.
- Précipitation du mén. et du gono. *Soc. biol.*, 23 juin 1906.
- Septicémie exp. par le gono. *Soc. biol.*, 2 juin 1906.
- Septicémie exp. par le méningo. *Soc. biol.*, 9 juin 1906.
- Buchanan. On the differenc. of the mening. *The Lancet*, 8 juin 1907.
- Bundle, Mottram et Williams (Liverpool). A case of cer.-sp. meningitis; preparation of a vaccine; recovery. *The Lancet*, 27 juillet 1907.
- Canuet. Mén. cér.-sp. épid. (méningocoque) Th. de Paris, 1900.
- Chantemesse. *Soc. biologie*, 17 juin 1899.
- Chantemesse, Widal et Legry. *Soc. méd. des hôpitaux*, 11 déc. 1891.
- Claude et Bloch. Un cas de mén. cér. sp. compliquée d'endo-myocardite. *Soc. biol.*, 17 janv. 1903.
- Cochet et Lemaire. *Archives générales de médecine*, VII.
- Conradi. Procédé clinique simple pour la culture du mén. *Deutsche klin. Woch.* 9 juillet 1908.
- Councilmann, Mallory et Wright. *Epid. cer.-sp. mening. and its relations to other forms of men.* Boston, 1898.
- Courmont. *Précis de bactériologie* (3^e édition, 1907).
- Currie et Macgrégor. The serum treatment of cerebrospinal fever in the Hospital Belvidere, 1906-1908. *The Lancet*, 8 oct. 1908.
- Curtius. *Münch. med. Woch.*, 1905, n° 43.
- David J. Davis. Studies in meningococcus infection. *Journ. of infection diseases*, 15 nov. 1907.
- Dieulafoy. *Manuel de pathologie interne*.
- Ditthorn et Gildemeister. Die im hygienischen Institut in Posen ausgeführten genickstarre Untersuchungen. *Klin. Jahrbuch*, 1907.
- Ditthorn et Schultz. Über das Agglutinationphänomen bei Epid. genickstarre. *Hyg. Rundsch.*, 15 nov. 1907.
- Dopter. *Soc. méd. des hôpitaux*, 11 déc. 1908.
- Action antiendotoxique du sérum antiméningococcique antimicrobien. *Soc. Biol.*, 15 mai 1909.
- Dopter et Raymond Koch. Sur la coagglutination du méningoc. et du gonoc. *Soc. biol.*, 25 juill. 1908.
- Sur les précipitines méningococciques et gonococciques. *Soc. biol.*, 17 oct. 1908.
- Action du mén. et des bactéries similaires sur les milieux sucrés au neutralroth. *Soc. biol.*, 24 oct. 1908.

- Dopter et Raymond Koch. Recherche du mén. dans les fosses nasales ; son identification. *Presse médicale*, 31 oct. 1908.
- Dow. Ocular symptoms in cer.-sp. meningitis. *Boston med. and Surg. J.*, 29 oct. 1908.
- Dow (W.). An investigation into the leucocytoses of epid. cer.-sp. men. *The Lancet*, 20 mars 1909.
- Dunn et Gordon. On the clinical and bact. aspects of an epidemic simulating influenza. *Brit. med. journ.*, 1905 (vol. II).
- Duval (Ch. W.). Septicemia with acute fibrino-purulent pericarditis and hypopyon iritis caused by the Men. *The journ. of Med. research*, oct. 1908.
- Eberlé. *Arch. f. Hyg.*, 1908, Bd 64.
- Edler. *Sanitätsbericht der königl. Preuss. Armee*, 1884-1888.
- Elser. A contribution to the study of epid. cer.-sp. mening. *Journ. of med. research*, nov. 1905.
- Emmerich. Die Pyozyanase als Prophyl. und Heilmittel bei bestimmten Infektionskrankheiten. *Münch. med. Woch.*, 5 nov. 1907.
- Emmerich et Trommsdorf. Du traitement préventif de l'infection streptococcique par la pyocyanase. *Centralbl. f. Bakt.*, 4 avril 1903.
- Farrar (Reginald). Infectivity of cer.-sp. fever. *Epidemiol. Society*, in *Lancet*, 5 mai 1906.
- Ficker. Zur Differenzierung des Meningokokkus. *Arch. f. Hyg.*, t. LXVIII, f. 1.
- Fischer. Beitrag. zur Frage der Identität des Men (W.) und der diploc. intracell. (Jäger). *Arch. f. Hyg.*, t. LXV, f. 1.
- Flexner (Simon). Contribution to the biology of dipl. intrac. *Journ. of exp. med.* 1907.
- Traitement sérothér. de la mén. cér.-sp. épid. *Jour. of exp. med.* janv. 1908.
- Flexner et Jobling. Traitement sérothér. de la mén. cér.-sp. épid. *Journ. of exp. med.*, janv. 1908.
- Analyse de 400 cas de mén. cér.-sp. épid. traités par le sérum antiméning. *Journ. of exp. med.*, sept. 1908.
- Flügge. Action des antiseptiques sur le méning. *Epidémie de Silésie*, Iéna, 1907.
- Follet et Sacquépée. Septicémies en général et septicémies méningococciques. *Presse médicale*, 20 janv. 1906.
- Foa et Bordoni-Uffreduzzi. Über die Aetiologie der Men. cer.-sp. *ep Zeitsch. f. Hyg.*, 1888.
- Fonseca. *C.-R. Société biologie*, 1898.

- Fraser et Comrie. The naso pharynx as infection carrier in epid. cer. sp. men. *Edinburgh med. chir. society*, in *Lancet*, 22 juin 1907.
- Friese et Müller. Weitere Untersuchungen über Meningokokkus und Meningokokkenähnliche bakterien. *Klin. Jahrbuch*, t. XX, f. 3.
- Fulton. The serum treatment of epid. cer.-sp. men. *Boston med. and surg. journal*, 22-29 oct. 1908.
- Galli-Valerio. Observations sur Mén. intracellularis. *Centr. f. Bakt.* (Original), 1907, p. 523.
- Goldschmidt. Beiträge zur Aetiologie der Meningitis cer.-sp. *Centr. f. Bakt.*, 1887.
- Goodwyn (Mary) et Anna von Sholly. The frequent occurrence of men. in the nasal cavities of meningitis patients and those in direct contact with them. *Journ. of infect. diseases*, 1906, II, suppl. 2.
- Gordon. Report to the local government board on the micr. of ep. cer.-sp. men. and its identification. Londres, 1907.
- Griffon. Diagn. du mén. de Weichselbaum. *Bull. Soc. méd. des hôpit.*, 18 déc. 1908.
- Gwyn. *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1899, p. 112.
- Hand. The diagn. value of the chemical and bacter. examination of cer.-spinal fluid. *Boston med. and surg. Journ.*, 13 août 1908.
- Hasslauer. Der Bakteriengehalt der Nase bei der Infektionkr. *Centr. f. Bakt.* (Orig.), juillet-août 1906.
- Herford. Bakteriöl. und epidemiöl. Beobachtungen bei einer Genickstarreepidemie in Altona. *Klin. Jahrb.*, t. XIX, f. 3.
- Heubner. Zur Aetiologie und Diagnose der Epid. cer.-sp. men. *Deut. med. Woch.*, 1896, p. p. 423.
- Beobachtung und Versuche über dem men. Intrac. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, vol. XLIII.
- Hiss. Influence of extracts of leucocytes from normal rabbits of men. infections in rabbits. *The Journ. of med. research*, nov. 1908.
- Hiss et Zinsser. A report of 24 cases of epid. mening. treated with leucocytes extracts. *The J. of med. research.*, nov. 1908.
- On the precipitation of bacter. extracts by extracts of leucocytes. *The Journ. of med. research.*, nov. 1908.
- Hohn. Le liquide céph.-rach. des méningitiques après action du sérum de Kolle et Wassermann. *Klin. Jahrb.*, t. XX, f. 3.
- Hölker. Über sporad. Mening. cer. épid. und ihre diagnost. Abgrenzung von anderen mening. Erkrankungen. *Berl. klin. Woch.*, 1907.
- Holt. *Diseases of Infancy and Childhood*, 1906.
- The treatment of cer.-sp. men. by the serum of Flexner and Jobling. *Brit. med. Journ.*, 31 oct. 1908.

- Horn. An investigation of cerebro-sp. fever in the Northern territoire of the Gold Coast in 1908. Analysé dans *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 15 février 1909.
- Houston et Rankin. A note on the opsonic power of the serum with reference to the Men. *The Lancet*, 4 mai 1907.
- Jacobitz. Dipl. mén. cer.-sp. épid. comme agent pathogène des maladies pulmonaires et bronchiques. *Zeitsch. f. Hyg.*, 2-9 avril, 1907.
- Jøeger. Die specif. Agglutination des Meningokokken. *Zeitsch. f. Hyg.*, t. XLIV, f. 2.
- Zur Aetiologie der Men. cer.-spin. epid. *Zeitsch. f. Hyg.*, 1893.
- Jehle (Ludwig). Présence du mén. et du catarrhalis dans le nasopharyng. et recherche de désinfection avec la pyocyauase. *Wiener klin. Woch.*, 20 fév. 1908.
- Josselin de Jong (de). Un cas de méningite blennorrhagique. *Centr. f. Bakt. (Orig.)*, 20 déc. 1907.
- Jundell. *Semaine médicale*, 2 juillet 1902.
- Jungano. Action de la bile sur le gonocoque. *Bulletin de l'Ass. française d'urologie*, 1908.
- Ker. The treatment of cer.-sp. men. with Flexner's serum. *Edinburgh med. journ.*, oct. 1908.
- Kiefer. Zur differ. Diagnose des Erregers der epidem. cer.-sp. Mening. und der Gonorrhœ. *Berl. klin. Woch.*, 1896.
- Kolle, Ker, etc. Discussion au 76^e congrès annuel de la British medical association. *Brit. med. Journ.* 31 oct. 1908.
- Kolle et Wassermann. Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningococcenserum. *Deutsche med. Woch.*, 1906, n° 16.
- Koplick. *OSLER'S modern Medicine*, 1907.
- Other methods of treatment compared to the serum treatment of cer.-sp. mening. *Boston med. and surg. Journ.*, 13 août 1908.
- Kren. Über die Wirkung subkutaner pyozyanase Injektionen. *Wiener klin. Woch.*, 20 février 1908.
- Krumbein et Schatiloff. Recherches sur le sérum antimén. *Deut. med. Woch.*, 1908, n° 23.
- Kutscher. Ein Beitrag zur Agglutination des Mening. *Deut. med. Woch.*, 15 nov. 1906.
- (1) Epidemische Genickstarre, in *Handbuch der pathog. Mikroorgan.* de KOLLE et WASSERMANN. Iéna, 1907.
- Ein Beitrag zur Zuchtung des Mening. *Centr. f. Bakt.*, 9 nov. 1907.

(1) A la suite de l'article de Kutscher se trouve une bibliographie très complète que nous avons trouvé inutile de reproduire ici.

- Ladd. Serum treatment of epid. cer. sp. meningitis. *Journ. of Amer. med. assoc.*, 17 oct. 1908.
- Lepierre. Le méningocoque. *Journ. de physiol. et de path. génér.*, 1903, p. 527 et 547.
- Lévy. Erfahrungen mit Kolle-Wassermannschen Meningococcenserum. *Deut. med. Woch.*, 23 janv. 1908.
- Erfahrungen mit K.-W. men. serum bei 23 Genickstarrekrank. *Klin. Jahrb.*, t. XVIII.
- Lieberknecht. Über Pseudomeningokokken aus dem Rachengesunder Schulkinder. *Arch. f. Hyg.*, 1908.
- Liebermeister. Septicémie méningococcique. *Münch. med. Woch.*, 22 sept. 1908.
- Lingelsheim (von). Epidémie de mén. cér.-spinale en Silésie orientale (1904-1906), Léna, 1907.
- Lingelsheim (von) et Leuchs. Essai du mén. sur les animaux. *Klin. Jahrb.*, 1906.
- Loiseleur. *Les infections sanguines*. Th. de Paris, 1906.
- Mac Kenzie et Martin. Serum-therapy in cer. sp.-fever. *Journ. of Pathol. and Bact.*, 1908, p. 539.
- Manteufel. Beiträge zur Aetiologie der epid. Genickstarre *Münch. klin. Woch.*, 24 oct. 1905.
- Marchiafava et Celli. A propos de la découverte du microc. intracell. de la méningite. *Centr. f. Bakt. (Orig.)*, 17 janv. 1907.
- Markl. Über die Antikörper des Mening. *Centr. f. Bakt.*, 24 oct. 1907.
- Martini et Röhde. Ein Fall von Meningokokkenseptikæmia *Berl. klin. Woch.*, 7 août 1905.
- Michsan. Über Pyozyanasebehandlung des Diphtherie.
- Nathan Raw. Two cases of fulminant or malignant cer. sp. mening. *The Lancet*, 27 mars 1909.
- Netter. Cerebrospinal meningitis. *XXth Century practice of Medicine*, New-York, vol. XVI.
- *Société méd. des hôpitaux*, 13 mai 1898.
- *Société de biologie*, 17 juin 1899.
- Traitement sérothérapique de la mén. cér.-sp. ép. *Société méd. des hôp.*, 11 déc. 1908.
- Ostermann. Die Meningococcenpharyngitis als Grundlage des epid. Genickstarre. *Deut. med. Woch.*, mars 1906.
- Padua et Lepierre. *C.-R. Soc. biologie*, 1902, p. 235.
- Pinto. Le gonocoque. *Journ. de physiologie et de path. générales*, 1904, p. 1058 et 1081.
- Pointon et Jeffreys. Case of post. basic meningitis; recovery after

- intrasp. injection of Ruppel's serum. *Proceeding of the Royal Society of Medicine*, nov. 1908.
- Raubitschek et Russ. Zur Kenntniss der Bakteriziden eigenschaft der Pyozyanase. *Wiener klin. Woch.*, 20 fév. 1908.
- Rigaux. *Le goménol en thérapeutique*. Th. de Lyon, 1907.
- Rist. Revue sur le méningocoque. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 15-30 juill. 1903.
- Rist et Paris. Contribution à l'étude clinique et exp. de la mén. cér.-sp. épid. *Archives génér. de médecine*, 1904.
- Robb. *British med. Journal*, 15 fév. 1908.
- Robinson. *Amer. Journ. of Med. science*, 1906, p. 603.
- Robertson Milne. *Report an epid. cer.-sp. men. in India* Govern. printing. Calcutta, 1906.
- Roth. Über die Verwendung verschiedener Zuckernährboden zur differentialdiagnosis der Gonokokken. *Centr. f. Bakt.* 16 mai 1908.
- Ruge. Pour faciliter le diagn. du méningoc. *Centr. f. Bakt. (Orig.)*, 8 sept. 1908.
- Sacquépée. *Société méd. des hôpitaux*, 1902.
- Schlesinger. Sur la mén. cér.-sp. chez les sujets âgés. *Wiener med. Woch.*, 4 avril 1908.
- Schöne. Thèse inaugurale. Darmstadt, 1906.
- Simon. Meningococcus septicæmia. *Journ. of Amer. med. assoc.*, 8 juin 1907.
- Sladen. The serum treatment of meningitis. *Journ. of Amer. med. assoc.*, 17 oct. 1908.
- Sorgente. Weitere Untersuchungen über des Mening. *Centr. f. Bakt. (Orig.)*, 16 juin 1905.
- Still. The bacteriology of the simple posterior basic meningitis of infants. *Journ. of Path. and Bact.*, 1898, p. 147.
- Stuart Mac Donald. Observations on ep. cer.-sp. men. *Journ. of Path. and Bact.*, 1908, p. 442.
- Symmers. Discussion on cer.-sp. mening. *British med. Journ.*, 31 oct. 1908, p. 1334.
- Taylor (Alice). The opsonic index and agglutination in cer.-sp. men. *The Lancet*, 6 juillet 1907.
- Teague et Torrey. A study of Gonococcus by the method of « fixation of complement ». *Journ. of med. research.*, déc. 1907.
- Thiercelin et Rosenthal. Sur quelques caractères du méningo. *Société biol.*, 11 fév. 1899.
- Tourdes. *Histoire de l'épidémie de mén. cér.-sp. observée à Strasbourg en 1844-1846*.

- Trautmann. Zur Keimtragerfrage bei ubertragbarer Genickstarre. *Klin. Jahrb.*, 1908, f. 4, p. 439.
- Trautmann et Fromme. Beitrage zur Epidemiologie und Bakter, der epidem. Genickstarre. *Munch med. Woch.*, n° 15, 1908.
- Vannod. Contribution à l'étude du gonocoque. *Centr. f. Bakt.*, I (Orig.), 1907.
- Vansteenberghe et Grysez. Contribution à l'étude du mén. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1906.
- Vaudremer. *Les méningites suppurées non-tuberculeuses*. Th. de Paris, 1893.
- Vaillard. *Académie de Médecine*, séance du 27 avril 1909.
- Wall (Cecil). A lecture on cer.-sp. fever. *The Lancet*, 4 mai 1907.
- Wassermann. Résultats obtenus avec le sérum antiméningoc. chez les malades atteints de mén. cér.-sp. *Deut. med. Woch.*, 26 sept. 1907.
- Wassermann et Leber. Sérothérapie de la mén. épid. *Médicaments microbiens* (Bibliothèque de thérapeutique de GILBERT et CARNOT), Paris, 1909.
- Wassermann et Leuchs. Die Serumtherapie bei Genickstarre. *Klin. Jahrb.*, 1908, f. 4, p. 421.
- Weichselbaum. Über die Aetiologie des akuten Mening. cer.-sp. *Fortschr. des mediz.*, 1887, t. V.
- Über die literarischen Schicksale der Dipl. intracell. mening. und seine aetiol. Bedeutung. *Cent. f. Bakt.* (Orig.), 20 mars 1903.
- White. *The Lancet*, 13 avril 1907, p. 1020.
- Wilson. Observations on cases of streptococcal meningitis. *The Lancet*, 28 déc. 1907.
- Woistein (Martha). Biological relationships of Dipl. intracell. and Gonococcus. *Journ. of exper. med.* 21 sept. 1907.
- Wright. Some considerations on ep. cer.-sp. fever. *The Lancet*, 7 sept. 1907.
- Zupnik. Die Beziehungen der Mening. zu der Gonokokken. *Berl. klin. Woch.*, 31 déc. 1906.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	7
CHAPITRE I ^{er} . — Historique.....	9
§ 1. — La méningite cérébro-spinale épidémique.....	9
§ 2. — Les premières découvertes bactériologiques.....	15
§ 3. — Découverte du méningocoque par Weichselbaum.....	17
§ 4. — Le méningocoque de Jøger-Heubner et le méningocoque de Bonome.....	19
§ 5. — Période de confusion.....	20
CHAPITRE II. — Le méningocoque.....	27
§ 1. — Morphologie et coloration.....	27
§ 2. — Culture.....	30
§ 3. — Agglutination, précipitation. Réaction de fixation.....	37
§ 4. — Action des agents physiques.....	44
§ 5. — Action des agents chimiques.....	46
§ 6. — Toxines.....	52
§ 7. — Autolyse du méningocoque.....	53
§ 8. — Pouvoir pathogène.....	54
§ 9. — Le méningocoque dans l'organisme.....	61
CHAPITRE III. — Méningocoque et gonocoque.....	70
§ 1. — Caractères communs à ces deux germes.....	70
§ 2. — Fermentation des sucres.....	77
§ 3. — Agglutination.....	79
§ 4. — Précipitines.....	83
§ 5. — Conclusion.....	87
CHAPITRE IV. — Les pseudo-méningocoques.....	89
§ 1. — Caractères et différenciation des pseudo-méningocoques....	89
§ 2. — Le microbe et le « Simple posterior basic meningitis »...	108

	Pages
CHAPITRE V. — Epidémiologie	111
§ 1 ^{er} . — Transmission du méningocoque ; les porteurs de germes.	111
§ 2. — Recherche du méningocoque dans les fosses nasales ; sa différenciation.....	122
§ 3. — Prophylaxie.....	126
CHAPITRE VI. — Diagnostic bactériologique de la méningite cérébro-spinale épidémique	129
CHAPITRE VII. — Sérothérapie	136
CONCLUSIONS.....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	163
